

Infection à SARS-CoV-2 et transplantation d'organes solides

Prs DELA GOLSHAYAN^a, JOHN-DAVID AUBERT^{a,b}, ROGER HULLIN^c, DARIUS MORADPOUR^d,
Drs JEAN-PIERRE VENETZ^a, ORIOL MANUEL^{a,e} et Pr MANUEL PASCUAL^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 815-8

La transplantation d'organes permet de prolonger et d'améliorer la qualité de vie d'un nombre croissant de patients. Dans le contexte de la pandémie actuelle de l'infection au coronavirus SARS-CoV-2 et de la maladie qui en découle (COVID-19), la communauté de transplantation s'interroge sur le risque encouru par les patients greffés, sur la manière d'assurer un suivi adéquat d'une population à risque, et sur le schéma thérapeutique à adopter en cas de maladie avérée. Dans cet article nous décrivons les connaissances actuelles quant à l'incidence et à l'évolution de l'infection SARS-CoV-2 chez des patients greffés. En accord avec les sociétés de discipline, nous proposons des recommandations de prise en charge thérapeutique, et amenons quelques éléments de réflexion en tenant compte d'une possible limitation des ressources et d'une situation pandémique évolutive.

SARS-CoV-2 infection and solid organ transplantation

Transplantation has become a valid therapeutic option for an increasing number of patients with end-stage organ disease. The emergence of SARS-CoV-2 coronavirus infection and associated disease (COVID-19) has alarmed the transplant community, since recommendations for adequate follow-up of organ transplant recipients during the acute phase of a pandemic are limited. Furthermore, treatment options against COVID-19 disease and adequate adjustment of immunosuppression in at risk patients remain a concern. This review summarizes current knowledge on the incidence and clinical course of SARS-CoV-2 infection in patients with solid organ transplantation. It also discusses therapeutic strategies and provides general recommendations on how to proceed with transplantation programs in a time when health care resources may become scarce.

INTRODUCTION

La transplantation d'organes s'est développée ces dernières décennies pour devenir le traitement de choix en cas de défaillance organique terminale. Plus de 500 greffes sont effectuées en Suisse chaque année dans 6 centres dédiés (39

cœurs, 39 poumons, 168 foies et 332 reins en 2019, selon swisstransplant.org), et des centaines de patients sont suivis régulièrement dans les hôpitaux tertiaires, en étroite collaboration avec les médecins généralistes et spécialistes en ambulatoire ainsi que dans les hôpitaux périphériques. Cette prise en charge implique une communication multidisciplinaire entre médecins de différentes spécialités et équipes de soins, mais aussi une logistique particulière préparant le patient pour la mise en liste et assurant son suivi après la transplantation.

Le succès actuel de la transplantation dépend principalement des progrès réalisés dans les thérapies immunosuppressives ces dernières décennies. Malheureusement, c'est aussi son talon d'Achille avec un risque infectieux augmenté en lien avec une immunosuppression chronique.¹ Dans la situation actuelle de pandémie virale, se pose donc la question du risque encouru par nos patients, des précautions à prendre concernant leur exposition et leur suivi, ainsi que leur prise en charge thérapeutique.

IMMUNOSUPPRESSION ET RISQUES INFECTIEUX

Afin de limiter les épisodes de rejet et d'assurer la meilleure survie de l'organe greffé, tous les patients transplantés sont au bénéfice d'un traitement immunosuppresseur au long cours. Il s'agit en général de protocoles combinant des stéroïdes, des inhibiteurs de la calcineurine (CNI; ciclosporine, tacrolimus) et des antiprolifératifs (acide mycophénolique, azathioprine, inhibiteurs de la voie de signalisation mammalian target of rapamycin (mTORi), tels que sirolimus et évérolimus). Toutes ces substances permettent de contrôler la réponse immune en présence d'une greffe allogénique. Par ailleurs, en début de greffe ou en cas d'immunisation et de rejet, le traitement immunosuppresseur est majoré par la perfusion de biologiques visant à moduler l'activation lymphocytaire T et B, ainsi que la production d'anticorps dirigés contre le greffon. Le degré d'immunosuppression dépend du type d'organe greffé, du temps après la transplantation et des caractéristiques immunologiques du receveur.

Le risque de contracter ou de réactiver une infection virale, est bien décrit chez les greffés, de même que la morbi-mortalité associée aux maladies virales, en comparaison à une population non-transplantée.^{1,2} Cela est par exemple le cas pour les virus du groupe herpes, les virus respiratoires (en particulier influenza A/B et virus respiratoire syncytial, (RSV)) ou certains virus digestifs comme le norovirus. De fait, cela justifie un monitoring ou une prophylaxie antivirale, une vaccination

^aCentre de transplantation d'organes, Département de médecine et de chirurgie, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^bService de pneumologie, Département de Médecine, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^cService de cardiologie, Département de Médecine, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^dService de gastroentérologie et d'hépatologie, Département de Médecine, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^eService des maladies infectieuses, Département de Médecine, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne
Dela.Golshayan@chuv.ch

contre la grippe saisonnière ou des mesures de protection en cas d'exposition. En effet, parmi les recommandations que reçoivent nos patients après une transplantation, se trouvent des consignes de protection (distanciation sociale pendant les périodes épidémiques, hygiène des mains, hygiène alimentaire) pour limiter le risque infectieux.³ De plus, nos patients bénéficient préventivement d'un suivi rapproché, avec un seuil d'alerte relativement bas en cas de plaintes cliniques ou perturbations biologiques.

ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'INFECTION À SARS-COV-2 CHEZ LES PATIENTS GREFFÉS

À ce jour, les données manquent pour avoir une idée précise de l'incidence et de la pathogénicité de SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) chez des patients greffés. En se référant à la morbidité et la mortalité décrites en lien avec les coronavirus émergents lors des différentes épidémies (SARS; Middle East respiratory syndrome (MERS); données actuelles de la maladie à SARS-CoV-2, COVID-19), l'infection ne semble pas être plus sévère chez des patients greffés immunosupprimés. Par ailleurs, l'immunosuppression n'a pas clairement été identifiée comme facteur de risque, contrairement à l'âge avancé, le sexe masculin, la présence de comorbidités telles qu'un syndrome métabolique, une maladie cardiaque ou pulmonaire chronique.⁴⁻⁶

Un des mécanismes pouvant expliquer l'apparente protection des patients greffés aux formes sévères de COVID-19, en comparaison à la population générale, est le rôle délétère de la réponse immune de l'hôte non immunosupprimé à l'infection virale, entretenant une inflammation systémique («tempête cytokinique») et pulmonaire.⁷ En effet, certaines infections virales comme le SARS-CoV-2 peuvent entraîner chez certains patients une activation excessive de la réponse immune innée localement, aboutissant à des lésions tissulaires et à une activation immune systémique. Ces observations ont d'ailleurs amené certains groupes à utiliser des médicaments immunomodulateurs comme les macrolides⁸ ou des anti-cytokines comme le tocilizumab (anticorps monoclonal bloquant le récepteur de l'interleukine 6) dans les formes cliniques sévères de COVID-19. Néanmoins, le corollaire à une immunité déficiente (possiblement bénéfique en phase aiguë de l'infection virale) serait une excrétion virale prolongée, avec comme conséquences une absence d'immunisation protectrice pour le patient et une possible contagiosité pour l'entourage.⁹ Des prélèvements nasopharyngés répétés et le développement de tests sérologiques permettront de mieux suivre l'évolution de l'infection virale au cours du temps chez les patients immunocompromis.^{10,11}

Après environ 3 mois du début de la pandémie, nous pouvons nous référer à quelques publications de cas^{12,13} et des données récoltées par différentes associations professionnelles en lien avec la transplantation. Mais, il n'existe à l'heure actuelle aucune étude complète chez des patients transplantés. Les patients transplantés peuvent présenter tout le spectre clinique décrit lié à l'infection virale,¹⁴⁻¹⁶ de paucisymptomatique à une maladie grave avec atteinte pulmonaire et systémique nécessitant des soins intensifs avec ventilation mécanique. Bien que les symptômes initiaux puissent être atypiques

(fatigue, malaise, troubles digestifs), il semble que les formes sévères soient toutes caractérisées par une fièvre élevée et persistante avec apparition de symptômes respiratoires (toux sèche, dyspnée, douleurs thoraciques, désaturation), sans nécessairement de compromission hémodynamique. Le bilan biologique serait marqué par une lymphopénie progressive, un syndrome inflammatoire (CRP, ferritine, D-dimères) et un certain degré d'insuffisance rénale, en corrélation avec la sévérité de la maladie. Selon l'expérience actuelle de Bergame en Italie, épice de l'infection en Europe et centre de référence pour la greffe hépatique pédiatrique, parmi les patients greffés (n=700 patients) ou avec hépatopathie chronique (cirrhose, autoimmunité) et testés positifs pour SARS-Cov-2, aucun n'a développé de maladie pulmonaire.⁴ Toutefois, ces données sont préliminaires et ne concernent qu'une sous-population de patients transplantés. En effet, les patients adultes greffés sont de plus en plus âgés et présentent souvent d'autres comorbidités.

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS TRANSPLANTÉS POSITIFS POUR SARS-COV-2

En attendant des données épidémiologiques plus complètes, le principe de précaution devrait prévaloir pour les patients greffés. En premier lieu, il est indispensable de limiter l'exposition de cette population somme toute vulnérable en période d'épidémie. Les recommandations données à la population générale sont évidemment valables pour les patients transplantés, à savoir, la distanciation sociale, l'hygiène des mains et la limitation des déplacements. En ce sens, il faudrait, pour chaque patient, évaluer le risque/bénéfice de venir en consultation, l'en informer et rester en contact avec lui. Le suivi médical devrait donc être réaménagé: organisation des salles d'attente et des lieux de consultation, fréquence des suivis en fonction du temps après la greffe et des comorbidités, possibilités de télémedecine ou de consultation par téléphone.

En présence de fièvre ou de symptômes respiratoires, le patient doit contacter le centre de transplantation pour un dépistage (qui peut se faire au centre dédié le plus proche) et une prise en charge rapide. En effet, si le frottis revient positif, cela implique un confinement en ambulatoire ou une hospitalisation en fonction de l'état clinique. Au vu de l'immunosuppression chronique, il faut aussi impérativement exclure toute autre infection opportuniste à l'origine de la symptomatologie. Lors de forte suspicion clinique de COVID-19, un premier frottis nasopharyngé peut parfois s'avérer négatif pour SARS-CoV-2 par PCR et être suivi ultérieurement par un test positif. Plusieurs raisons peuvent être évoquées: qualité du prélèvement, compartimentation de la réplication virale dans les voies respiratoires, évolution de l'infection.

En l'absence d'infection avérée, il n'y a pas d'évidence pour modifier préventivement le traitement immunosuppresseur. Lors d'une infection symptomatique modérée, l'immunosuppression devrait être ajustée chez les patients transplantés, quel que soit l'organe greffé, sans consensus pour le moment sur le protocole optimal à adopter pour protéger le patient et son greffon. En considérant la lymphopénie engendrée par l'infection virale, il est proposé de diminuer de 50% ou d'arrêter le traitement d'acide mycophénolique ou d'azathioprine. Cet

ajustement se fait déjà systématiquement lors d'infections sévères ou persistantes en post greffe, quel que soit le pathogène. Pour les patients sous stéroïdes, ce traitement devrait être poursuivi pour prévenir le rejet de greffe et l'insuffisance surrénalienne, avec potentiellement même un effet bénéfique sur l'inflammation systémique para-infectieuse. De même, les CNI doivent être maintenus (possiblement avec une légère réduction des taux cibles) pour préserver la fonction du greffon, en particulier pour les greffes assurant des fonctions vitales. Il faut noter par ailleurs que, malgré leur utilisation primaire comme immunosuppresseurs, plusieurs publications ont démontré une certaine activité antivirale de la ciclosporine ou de certains dérivés (en particulier contre hépatite C et VIH) et dans une moindre mesure des mTORi (cytomégalovirus, polyoma BK virus, herpèsvirus 8 humain). Le tacrolimus peut aussi inhiber la réplication in vitro de coronavirus humains.^{17,18} Ces molécules sont d'ailleurs dans la liste des substances actuellement testées dans des recherches visant à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques contre le SARS-CoV-2.¹⁹

Il n'y a actuellement pas de traitement antiviral approuvé pour traiter la maladie COVID-19, ni de vaccin pour prévenir l'infection à SARS-CoV-2. L'utilisation d'antiviraux (remdésivir, lopinavir), de dérivés de chloroquine, voire des perfusions d'immunoglobulines, seuls ou en combinaison a été décrite. En ce qui concerne les patients transplantés avec maladie COVID-19, le risque/bénéfice de ces combinaisons thérapeutiques doit être bien évalué, en tenant compte des risques de rejet aigu et des interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs comme les CNI et les mTORi. Ainsi, ces stratégies thérapeutiques doivent absolument être évaluées dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.

En l'absence de connaissances sur l'épidémiologie et la prise en charge thérapeutique de l'infection SARS-CoV-2 chez les patients transplantés, il est important de documenter les cas positifs et de suivre leur évolution. En Suisse, une récolte systématique de données cliniques et biologiques se fait déjà prospectivement depuis 2008, pour tous les patients transplantés, via la Cohorte Suisse de Transplantation (Swiss Transplant Cohort Study, STCS). C'est dans le cadre de cette infrastructure nationale, que les spécialistes en maladies infectieuses vont coordonner la récolte des données en lien avec l'infection, en étroite collaboration avec les médecins spécialistes impliqués en transplantation.

ACTIVITÉ DE TRANSPLANTATION EN PÉRIODE DE PANDÉMIE VIRALE

L'inquiétude ambiante ainsi que les ressources techniques et humaines déployées pour faire face à la pandémie actuelle risquent de porter préjudice aux patients greffés ou en liste d'attente.^{20,21} Pour les patients en bilan pré-greffe ou déjà en liste d'attente, la pandémie va engendrer le ralentissement, voire l'arrêt et le report de certains programmes de transplantation, occasionnant une augmentation de la morbidité et de la mortalité. En effet, l'occupation des unités de soins intensifs par des patients avec COVID-19 risque d'engendrer une diminution importante de l'activité de donation ou de la capacité d'accueil des patients après transplantation. Des questions se posent aussi quant à la possibilité de transmission du virus via

le donneur ou le développement d'une maladie active chez un receveur préalablement exposé et nouvellement immunosupprimé. Depuis le début de l'épidémie en Suisse, selon les directives de Swisstransplant, tous les donneurs d'organes potentiels subissent un dépistage de SARS-CoV-2 et la plupart des programmes font de même chez le receveur appelé pour une transplantation. Ceci a été aussi mis en place dans d'autres pays comme l'Italie, l'Espagne, le Japon ou la Corée.²¹ Pour le suivi post greffe, une limitation des consultations et des examens de suivi pourrait favoriser des épisodes de rejet ou d'autres complications liées au traitement immunosuppresseur ou aux comorbidités du patient. Les ressources disponibles doivent donc être mis en balance, de cas en cas, avec les risques et les complications potentiellement évitables.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE

Différentes sociétés de disciplines s'accordent pour les recommandations proposées ci-dessous,²²⁻²⁴ en tenant compte des limitations liées à l'évolution rapide des connaissances concernant cette infection virale émergente.

- Assurer le suivi régulier ambulatoire moyennant une réorganisation (fréquence des suivis, contact téléphonique ou télé-médecine) et personnalisation en fonction des risques
- Report des procédures électives ou protocolées chez les patients stables
- Information des patients: principes de prévention (distance sociale, mesures d'hygiène, limitation des déplacements), contact téléphonique en cas d'exposition ou de symptômes cliniques
- Certificat pour les employeurs pour garantir un environnement de travail protégé
- Procédures bien définies de dépistage et de prise en charge en cas de contagion et/ou de symptômes (type d'examen à faire et lieu de consultation)
- Ne pas oublier les autres comorbidités des patients transplantés. En cas de fièvre ou autre symptôme persistant, considérer les diagnostics alternatifs au vu de l'immunosuppression chronique
- Ne pas modifier le traitement immunosuppresseur préventivement. En cas d'infection avérée à SARS-CoV-2, et en présence d'une lymphopénie, baisser de 50% ou arrêter l'acide mycophénolique ou l'azathioprine, après discussion de la stratégie thérapeutique avec le centre de transplantation
- Évaluer le risque/bénéfice d'introduire de nouveaux protocoles thérapeutiques (recherche clinique) en tenant compte des interactions médicamenteuses et du profil de toxicité

- 1 van Delden, C., et al., Burden and Timeline of Infectious Diseases in the First Year After Solid Organ Transplantation in the Swiss Transplant Cohort Study. *Clin Infect Dis*, 2020.
- 2 Martin-Gandul, C., et al., The Impact of Infection on Chronic Allograft Dysfunction and Allograft Survival After Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*, 2015. 15(12): p. 3024-40.
- 3 Lindup, M., et al., Real-life food-safety behavior and incidence of foodborne infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*, 2019.
- 4 D'Antiga, L., Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl*, 2020.
- 5 Zhou, F., et al., Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020. 395(10229): p. 1054-1062.
- 6 Yang, J., et al., Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, 2020.
- 7 Mehta, P., et al., COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020. 395(10229): p. 1033-1034.
- 8 Zimmermann, P., et al., The Immunomodulatory Effects of Macrolides-A Systematic Review of the Underlying Mechanisms. *Front Immunol*, 2018. 9: p. 302.
- 9 To, K.K., et al., Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2020.
- 10 Zhou, P., et al., A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020. 579(7798): p. 270-273.
- 11 Wolfel, R., et al., Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 2020.
- 12 Zhu, L., et al., Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant*, 2020.
- 13 Guillen, E., et al., Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? *Am J Transplant*, 2020.
- 14 Chen, N., et al., Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020. 395(10223): p. 507-513.
- 15 Huang, C., et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020. 395(10223): p. 497-506.
- 16 Guan, W.J., et al., Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020.
- 17 Carbajo-Lozoya, J., et al., Replication of human coronaviruses SARS-CoV, HCoV-NL63 and HCoV-229E is inhibited by the drug FK506. *Virus Res*, 2012. 165(1): p. 112-7.
- 18 Carbajo-Lozoya, J., et al., Human coronavirus NL63 replication is cyclophilin A-dependent and inhibited by non-immunosuppressive cyclosporine A-derivatives including Alisporivir. *Virus Res*, 2014. 184: p. 44-53.
- 19 Gordon, D.E., et al., A SARS-CoV-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug Repurposing. Manuscript submitted.
- 20 Michaels, M.G., et al., Coronavirus disease 2019: Implications of emerging infections for transplantation. *Am J Transplant*, 2020.
- 21 Kumar, D., et al., COVID-19: A Global Transplant Perspective on Successfully Navigating a Pandemic. *Am J Transplant*, 2020.
- 22 <https://unos.org/covid/>
- 23 <https://www.aasld.org/sites/default/files/2020-03/AASLD-COVID19-ClinicalInsights-3.23.2020-FINAL-v2.pdf>
- 24 <https://easl.eu/wp-content/uploads/2020/04/EASL-ESCMID-Position-Paper-on-COVID-19-and-the-liver-2-April-2020.pdf>