

FACE À LA COVID-19

LA TRANSPLANTATION D'ORGANES EN PÉRIODE DE PANDÉMIE SARS-CoV-2 : L'EXPÉRIENCE 2020-2021 DU CENTRE LIÉGEOIS DE TRANSPLANTATION

PAOLUCCI M (1), DELBOUILLE MH (1), WEEKERS L (2), WARLING O (3), LEDOUX D (4),
MASSION P (4), ANCION A (5), TCHANA-SATO V (6), DETRY O (1)

RÉSUMÉ : La pandémie de «Severe Acute Respiratory Syndrome CORonaVirus 2» (SARS-CoV-2) a bouleversé les soins médicaux et l'organisation intra-hospitalière durant l'année 2020 en Belgique et dans le monde. La transplantation d'organes ne fut pas épargnée. En Belgique, le nombre de donneurs d'organes et de transplantations a globalement diminué de 20 % pour les foies et de 33 % pour les cœurs entre 2019 et 2020. Le but de cet article est de résumer l'expérience acquise en 2020 et 2021 sur les implications organisationnelles et médicales de la pandémie de «CORonaVirus Disease 2019» (COVID-19) quant à la prise en charge des patients transplantés ou en attente de greffe d'organes, et d'en tirer les conclusions à la fois pour les suites de la COVID-19, mais aussi pour les éventuelles futures pandémies. La vaccination anti-SARS-CoV-2 est recommandée et particulièrement importante chez les patients transplantés d'organe, même si le taux de réponse est inférieur à la population non transplantée. Une troisième injection est conseillée chez les patients immunodéprimés.

MOTS-CLÉS : Transplantation - Cœur - Foie - Rein - Vaccin - Infection - Virus

ORGAN TRANSPLANTATION DURING SARS-CoV-2 EPIDEMIC : THE 2020-2021 LIEGE TRANSPLANT CENTER EXPERIENCE

SUMMARY : The «Severe Acute Respiratory Syndrome CORonaVirus 2» (SARS-CoV-2) pandemic has disrupted medical care and intra-hospital organization during 2020, both in Belgium and throughout the world. Solid organ transplantation was not spared and in Belgium, the number of organ donors and transplants overall decreased by 20 % for livers and by 33 % for hearts between 2019 and 2020. The aim of this article is to summarize the experience acquired in 2020 and 2021 on the organizational and medical implications of the CORonaVirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic with regard to the care of patients transplanted or awaiting for organ transplants, and to draw conclusions both for the aftermath of COVID-19 but also for future pandemics. Vaccination against SARS-CoV-2 is highly recommended and particularly important in organ transplant recipients, even if the response rate is lower than in the non-transplanted population. A third injection is now advised in immunosuppressed patients.

KEYWORDS : Transplantation - Heart - Liver - Kidney - Vaccine - Infection - Virus

INTRODUCTION

Apparue fin 2019, la pandémie de «Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2» (SARS-CoV-2) a bouleversé les soins médicaux et l'organisation intra-hospitalière durant quasi l'entièreté de l'année 2020 dans de nombreux pays. La Belgique n'a pas fait exception, et particulièrement à Liège où les deux pics d'infections SARS-CoV-2 ont été sévères en 2020. Tant les équipes médicales que paramédicales ont dû s'adapter afin de pouvoir répondre aux besoins les plus urgents liés à la pandémie de «coronavirus disease 2019» (COVID-19) : les soins intensifs ont été sub-

mergés par des insuffisances respiratoires liées au SARS-CoV-2, de nombreux services de soins hospitaliers banalisés se sont transformés en «unités COVID-19», les programmes opératoires non urgents ont été annulés, des blocs opératoires ont été transformés en services de soins intensifs ou de «soins aigus» et les consultations non urgentes ont dû être postposées. Les politiques de dépistage et les soins médicaux des patients souffrant de maladies aiguës graves et/ou chroniques, non liées à la COVID-19, ont été fortement impactés par ces bouleversements comme, entre autres, ceux concernant la prise en charge des cancers et des maladies cardiovasculaires et rénales. De la même façon, la transplantation d'organes ne fut pas épargnée dans les régions du monde les plus frappées par la pandémie de COVID-19. Ainsi, en Belgique, le nombre de donneurs d'organes et de transplantations a diminué globalement de 20 % pour les foies et de 33 % pour les cœurs entre 2019 et 2020 (données Eurotransplant : <https://statistics.eurotransplant.org>).

Le but de cet article est de résumer l'expérience acquise en 2020 et 2021 sur les implications organisationnelles et médicales de la pandémie de COVID-19 quant à la prise en

(1) Service de Chirurgie abdominale et Transplantation, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Néphrologie et Transplantation, CHU Liège, Belgique.

(3) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Liège, Belgique.

(4) Service de Soins intensifs, CHU Liège, Belgique.

(5) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.

(6) Service de Chirurgie cardiovasculaire et thoracique, CHU Liège, Belgique.

charge des patients transplantés ou en attente de greffe d'organes, et d'en tirer les conclusions à la fois pour les suites de l'épidémie au SARS-CoV-2, mais aussi pour les futures pandémies.

SUR L'IMPORTANCE DE MAINTENIR UNE ACTIVITÉ DE PRÉLÈVEMENT ET DE TRANSPLANTATION D'ORGANES EN PÉRIODE DE PANDÉMIE

La réorganisation des soins médicaux et hospitaliers, rendue nécessaire par le grand nombre de patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2, ne doit pas faire oublier le fait que de nombreux patients non COVID-19 souffrent de maladie létale potentiellement curable par des traitements adéquats. Entre autres, la plupart des malades inscrits en liste d'attente pour une transplantation de foie ou de cœur ont une espérance de vie de seulement quelques mois s'ils ne sont pas transplantés. De même, il est maintenant bien reconnu que la transplantation rénale permet une augmentation de l'espérance de vie des patients souffrant d'insuffisance rénale terminale, par rapport à la dialyse. La transplantation d'organe, activité médicale de pointe apportant un bénéfice réel de survie et de qualité de vie, ne peut et ne doit donc pas être considérée comme une activité médicale «de luxe» ou non urgente, qui pourrait être mise à l'arrêt pendant des semaines ou des mois en cas d'épidémie de SARS-CoV-2 ou d'autres futures pandémies. En effet, cela aboutirait à réaliser un triage non éthique des malades en fonction de leur pathologie. En Belgique, la population est bien informée de la possibilité du don d'organes *post mortem*, et de nombreux belges ont exprimé leur volonté que des malades soient sauvés par le don de leurs organes après leur décès. Il n'est pas éthique de leur refuser cette opportunité si leur situation médicale le permet. Enfin, les patients en attente de transplantation sont des patients à risque de COVID-19 sévère (1).

SUR LA DIFFICULTÉ DE MAINTENIR UNE ACTIVITÉ DE PRÉLÈVEMENT ET DE TRANSPLANTATION D'ORGANES EN PÉRIODE DE PANDÉMIE

En Belgique, un des pays du monde où le taux de donneurs d'organes par habitant est le plus élevé, la transplantation d'organes est réalisée, dans plus de 95 % des cas, à partir de donneurs décédés qui sont nécessairement hospitalisés dans des unités de soins intensifs.

De plus, la plupart des patients transplantés doivent séjourner aux soins intensifs après ces interventions chirurgicales lourdes. L'activité de transplantation d'organes est donc directement dépendante de la disponibilité de lits de soins intensifs, tant pour la détection des donneurs que pour les soins aux receveurs.

Lors des pics de COVID-19 du printemps et de l'automne 2020, l'absence de disponibilité de lits en unité de soins intensifs a posé des problèmes d'admission nécessitant une sélection des patients en fonction de leur âge et de leur pronostic vital. Cette sélection pourrait, en partie, expliquer la diminution globale du nombre de donneurs d'organes observée en Belgique en 2020, l'autre partie étant probablement due au fait que la détection des donneurs potentiels fut compliquée par l'excès de travail, le stress, et la fatigue des membres du personnel des soins intensifs. A Liège, le manque de disponibilité de lits aux soins intensifs a forcé l'arrêt complet des programmes de transplantation cardiaque, hépatique et rénale pour des périodes de 46, 32 et 39 jours, respectivement, pendant la période du 22 octobre 2020 au 30 novembre 2020. Malgré cet arrêt forcé, les chiffres d'activités de prélèvement sont pourtant restés globalement stables sur l'année, passant de 46 donneurs en 2019 à 49 en 2020 (27 au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Liège et 22 dans les hôpitaux partenaires de la région). Pour l'activité de transplantation, le nombre de greffes cardiaques a diminué de moitié, celui de greffes rénales s'est réduit de 16 % et celui de greffes hépatiques est resté globalement stable si l'on compare 2020 à 2019.

Il fut également clair, lors des pics d'infection au SARS-CoV-2, que l'hôpital est un lieu de contamination facilitée, même au sein des unités non COVID-19, et ce, malgré l'obligation de dépistage par tests «Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction» (RT-PCR) chez les patients hospitalisés. En transplantation rénale, la possibilité de surseoir à la greffe pendant quelques mois, en raison de l'alternative de la dialyse, a permis à la plupart des centres belges de transplantation d'interrompre leur activité lors des pics d'hospitalisation pour COVID-19. En transplantation hépatique, l'activité a été rationalisée pour sauver les patients les plus malades (hépatite fulminante, décompensation hépatique terminale ou cancers) et certains patients avec indication de greffe moins urgente (maladies métaboliques, polykystose, cholangite sclérosante primitive) ont pu être postposés de quelques mois.

SUR LE RISQUE DE LA TRANSMISSION DU SARS-CoV-2 PAR LA GREFFE D'ORGANES

La transmission de maladie infectieuse, voire cancéreuse, du donneur au receveur est une complication reconnue de la transplantation d'organes. Dans le cadre particulier de la COVID-19, la contamination des équipes (para-) médicales lors du prélèvement ou de la greffe d'organes d'un patient infecté est également possible. Enfin, soumettre un patient receveur d'organes à une immunosuppression lourde alors qu'il est en phase aiguë d'une infection est un risque potentiellement létal. Afin de limiter tous ces risques, les donneurs et les receveurs d'organes sont, à l'heure actuelle, soumis à une RT-PCR rapide (Xpert® Xpress Sars-CoV-2, Cepheid) à partir d'un frottis nasopharyngé (NSP) ou d'un lavage broncho-alvéolaire (LBA) et un scanner thoracique de dépistage est réalisé dans les 24 à 48 heures précédant la transplantation. Les conseils de quarantaine par rapport à un voyage récent dans une zone à risque important de COVID-19 n'ont été d'aucune utilité, puisque la Belgique a longtemps été, elle-même, un pays à haut risque. En cas de résultats démontrant une infection SARS-CoV-2 aiguë chez le donneur potentiel, le prélèvement d'organes n'est pas réalisé. En cas d'antécédents de COVID-19 chez un potentiel donneur d'organes ou chez un potentiel receveur, un délai de 3 à 4 semaines sans symptômes et une RT-PCR montrant une charge virale très faible (Cycle threshold (Ct) > 33), sont actuellement de rigueur. Il est probable que ces mesures devront être adaptées s'il est démontré que la vaccination et la présence d'anticorps neutralisants permettent une protection efficace contre une nouvelle infection. Ainsi, Ceulemans et coll. ont récemment décrit un cas de transplantation pulmonaire réalisée à partir d'une donneuse ayant présenté des symptômes de la COVID-19 trois mois avant son décès (2). Les analyses RT-PCR pré-transplantation obtenues par frottis NSP et LBA étaient négatives, aucune image scannographique de pneumopathie interstitielle ou d'infiltrat pulmonaire n'était retrouvée et la sérologie a mis en évidence des anticorps contre le SARS-CoV-2. Le receveur n'a pas présenté de pathologie COVID-19, sa PCR est restée négative et il n'a pas développé d'anticorps de type anti-SARS-CoV-2 (2).

Bien que le SARS-CoV-2 puisse être détecté dans les différents organes pouvant être transplantés, il est difficile de confirmer, à ce jour, si celui-ci est toujours actif, s'il conserve sa capa-

cité de réplication et si sa transmission reste possible par les organes autres que le poumon (3). Ainsi, aucun cas de transmission du SARS-CoV-2 par l'organe transplanté n'a été décrit à ce jour, sauf un cas récent de transmission via une greffe pulmonaire (4). Ce risque ne peut cependant pas être exclu, mais cette incertitude reste préférable quand l'espérance de vie à court terme du patient est engagée (5). Hyo-Lim Hong et coll. ont rapporté le cas d'une transplantation hépatique réalisée à partir d'un donneur vivant ayant été en contact avec un cas positif avant la donation, et lui-même testé positif au 3^{ème} jour après le don. La receveuse de ce foie partiel a bénéficié de plasmaphérèses et d'un traitement anti-viral prophylactique. Sa PCR est restée négative et la patiente n'a développé aucun symptôme en rapport avec la COVID-19 (6). Au CHU de Liège, un premier prélèvement multi-organes chez une donneuse ayant présenté une infection à SARS-CoV-2 deux mois auparavant, a été réalisé en ce début 2021. Jusqu'à présent, les receveurs des greffons rénaux et hépatique n'ont développé aucune symptomatologie en lien avec le SARS-CoV-2.

SUR LE RISQUE D'INFECTION À SARS-CoV-2 CHEZ LE PATIENT TRANSPLANTÉ D'ORGANES

Malgré le traitement immunosuppresseur nécessaire chez les patients transplantés, il n'a pas été démontré qu'ils soient plus à risque de forme grave de COVID-19 que dans la population générale souffrant des mêmes facteurs de risque généraux (7, 8). En théorie, l'immunosuppression pourrait favoriser la dissémination du virus et affecterait le système immunitaire, l'empêchant de contrôler la maladie. Pourtant l'incidence de la COVID-19 ne semble pas majorée dans la population des patients transplantés (9). Cette immunosuppression pourrait, au contraire, être bénéfique en diminuant l'hyper-inflammation et le risque de syndrome d'orage cytokinique responsable d'une partie des cas sévères de la COVID-19 (10). Enfin, le portage du virus serait également prolongé chez les patients immunodéprimés (11).

Néanmoins, outre l'immunosuppression, les patients transplantés présentent couramment d'autres comorbidités comme du diabète, de l'hypertension ou une obésité. Ce sont ces comorbidités qui rendent les patients plus fragiles face au SARS-CoV-2 et, comme pour la population générale, le risque de développer une forme fatale de la COVID-19 est majoré

après 60 ans, et surtout chez les hommes (9, 12).

Au 30 juin 2021, en région liégeoise, 85 patients greffés cardiaques, 444 patients greffés hépatiques et 725 patients greffés rénaux ont suivis de manière régulière. Ce suivi a permis de confirmer qu'au minimum 20 patients greffés cardiaques, 49 patients greffés hépatiques et 143 patients greffés rénaux ont contracté le SARS-CoV-2. L'issue a été fatale pour 4 greffés cardiaques, 12 patients greffés hépatiques et 13 patients greffés rénaux. Deux patients greffés cardiaques sont décédés en période post-opératoire immédiate (13).

RECOMMANDATIONS EN CAS DE COVID-19 CHEZ LE PATIENT TRANSPLANTÉ D'ORGANES

Le patient transplanté présentant des symptômes sévères de la COVID-19 doit être hospitalisé précocement, sans attendre une évolution défavorable de la maladie. Il n'existe pas de recommandations fortes sur l'intérêt de diminuer les doses d'immunosuppresseurs, sauf lors de circonstances particulières comme une lymphopénie ou une infection secondaire bactérienne ou fongique sévère. On évoque aussi le fait que le tacrolimus pourrait avoir un rôle protecteur (14). En cas d'administration concomitante à l'immunosuppression d'hydroxychloroquine, d'inhibiteur de protéase, voire d'autres thérapies à l'essai contre la COVID-19, susceptibles d'entraîner des interactions médicamenteuses, les concentrations d'anticalcineurine et des anti-mTOR doivent être contrôlées par des dosages réguliers. Il est aussi utile de rappeler que tous les patients transplantés et leur famille proche devraient bénéficier d'une vaccination régulière contre la grippe, le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*), le méningocoque (*Neisseria meningitidis*) et l'*Haemophilus influenzae* (15).

LA VACCINATION CONTRE LE SARS-CoV-2 CHEZ LE PATIENT TRANSPLANTÉ

Il est vivement recommandé de vacciner activement les patients transplantés d'organes en utilisant les vaccins inactivés, les vaccins vivants atténués étant *a priori* contre-indiqués. Les personnes vivant sous le même toit devraient aussi être vaccinées. Plusieurs vaccins anti-SARS-CoV-2 ont été développés en 2020 et ont été progressivement disponibles dans le cou-

rant de l'année 2021. Les patients en attente de transplantation, et les patients transplantés d'organes ont été reconnus comme prioritaires (niveau 1B) en Belgique pour la vaccination anti-SARS-CoV-2. Les vaccins utilisant la technique de l'ARN messager (BioNtech-Pfizer et Moderna) et le vaccin utilisant un adénovirus comme vecteur (Astra Zeneca) ont donc été administrés aux patients transplantés. Il est cependant maintenant démontré que le taux de réponse au vaccin par séroconversion est moindre chez le patient sous immunosuppresseur, et une troisième dose est donc recommandée lorsque c'est possible (16). La réponse au vaccin des patients transplantés rénaux dépend aussi d'une éventuelle infection préalable (17).

LES CHANGEMENTS CLINIQUES INDUITS PAR LA COVID-19 EN TRANSPLANTATION D'ORGANES

La pandémie de SARS-CoV-2 a modifié la prise en charge clinique de nombreux patients. Un exemple évident est celui de la transplantation pulmonaire pour insuffisance respiratoire liée aux séquelles de la COVID-19, nouvelle indication décrite dans plusieurs publications, mais dont les résultats doivent encore être confirmés (18). En outre, le confinement a forcé le suivi à distance de malades chroniques et donc des transplantés d'organes, le plus souvent par téléphone ou par télémedecine (19). En 2021, les innovations technologiques permettent de suivre à distance les paramètres vitaux (température, fréquence cardiaque, pression artérielle, saturation en oxygène), paracliniques (rythme cardiaque, électrocardiogramme) et biologiques (glycémie) (20). Les patients transplantés d'organes ont pu être suivis à distance, ce qui leur a permis d'éviter, dans de nombreux cas, des visites hospitalières, vecteur potentiel d'infection à SARS-CoV-2. Il est probable que ce pas en avant a ouvert une voie difficilement réversible. En effet, la télémedecine offre, par ailleurs, de nombreux avantages indirects sur la limitation de nombreux problèmes sociétaux actuels, comme la production de gaz carbonique et la mobilité.

NDLR: Le lecteur intéressé par les répercussions médicales de la pandémie COVID-19 est invité à consulter le numéro spécial COVID-19 publié en novembre 2020 dans la revue médicale de Liège et accessible sur le site :

<https://www.rmlg.ulg.ac.be>

Remerciements

Les auteurs de cet article tiennent à remercier tous les membres des différentes équipes médicales et infirmières du CHU de Liège qui se consacrent aux patients transplantés et en attente de transplantation, et particulièrement les équipes infirmières des soins intensifs du CHU de Liège et des hôpitaux de la région liégeoise, ainsi que les infirmières en charge de la coordination de la transplantation. Ils ne peuvent malheureusement pas tous être cités parmi les auteurs d'un article médical et nous le regrettons car l'épidémie de SARS-CoV-2 a été particulièrement compliquée pour les services de soins intensifs, dont dépend la vie de nombreux patients en attente de greffe ou après transplantation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Belli LS, Duvoux C, Cortesi PA, et al. COVID-19 in liver transplant candidates: pretransplant and post-transplant outcomes - an ELITA/ELTR multicentre cohort study. *Gut* 2021;**70**:1914-24.
2. Ceulemans LJ, Van Slambrouck J, De Leyn P, et al. Successful double-lung transplantation from a donor previously infected with SARS-CoV-2. *Lancet Respir Med* 2021;**9**:315-8.
3. Gaussen A, Hornby L, Rockl G, et al. Evidence of SARS-CoV-2 infection in cells, tissues, and organs and the risk of transmission through transplantation. *Transplantation* 2021;**105**:1405-22.
4. Kaul DR, Valesano AL, Petrie JG, et al. Donor to recipient transmission of SARS-CoV-2 by lung transplantation despite negative donor upper respiratory tract testing. *Am J Transplant* 2021;**21**:2885-9.
5. Kates OS, Fisher CE, Rakita RM, et al. Use of SARS-CoV-2-infected deceased organ donors: Should we always "just say no?" *Am J Transplant* 2020;**20**:1787-94.
6. Hong HL, Kim SH, Choi DL, Kwon HH. A case of coronavirus disease 2019-infected liver transplant donor. *Am J Transpl* 2020;**20**:2938-41.
7. Becchetti C, Zambelli MF, Pasulo L, et al. COVID-19 in an international European liver transplant recipient cohort. *Gut* 2020;**69**:1832-40.
8. Chavarot N, Gueguen J, Bonnet G, et al. COVID-19 severity in kidney transplant recipients is similar to non-transplant patients with similar comorbidities. *Am J Transplant* 2021;**21**:1285-94.
9. Dahlqvist G, Ciccarelli O, Van Vlierberghe H, et al. Liver transplantation during the COVID-19 epidemic: Recommendations from the Belgian liver intestine transplant committee (BeLIAC). *Acta Gastroenterol Belg* 2020;**83**:340-3.
10. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;**395**:1033-4.
11. Benotmane I, Risch S, Doderer-Lang C, et al. Long-term shedding of viable SARS-CoV-2 in kidney transplant recipients with COVID-19. *Am J Transplant* 2021;**21**:2871-5.
12. Nacif LS, Zanini LY, Waisberg DR, et al. COVID-19 in solid organ transplantation patients: A systematic review. *Clinics* 2020;**75**:1-11.
13. Tchana-Sato V, Ancion A, Tridetti J, et al. Clinical course and challenging management of early COVID-19 infection after heart transplantation: case report of two patients. *BMC Infect Dis* 2021;**21**:89.
14. Belli LS, Fondevila C, Cortesi PA, et al. Protective role of tacrolimus, deleterious role of age and comorbidities in liver transplant recipients with Covid-19: results from the ELITA/ELTR multi-center European study. *Gastroenterology* 2021;**160**:1151-63.
15. Boettler T, Marjot T, Newsome PN, et al. Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. *JHEP Reports* 2020;**2**:100169.
16. Kamar N, Abravanel F, Marion O, et al. Three doses of an mRNA COVID-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2021;**385**:661-2.
17. Firket L, Descy J, Seidel L, et al. Serological response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients depends on prior exposure to SARS-CoV-2. *Am J Transplant* 2021;doi: 10.1111/ajt.16726.
18. Cypel M, Keshavjee S. When to consider lung transplantation for COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020;**8**:944-6.
19. Vandenbosch K, Lasri S, Gillet P, Coucke PA. Repenser les soins de santé post-COVID-19. *Rev Med Liege* 2020;**75**:6-10.
20. Coucke C, Coucke PA. The COVID-19 pandemic : a real opportunity for digital health. *Rev Med Liege* 2020;**75**:74-80.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr O. Detry, Service de Chirurgie abdominale et Transplantation, CHU Liège, Belgique.
Email : olivier.detry@chuliege.be