



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

COVID-19 et greffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations et situation au Maroc

COVID-19 and hematopoietic stem cell transplantation: Recommendations

La période actuelle est marquée par le développement d'une pathologie virale, le COVID-19, dont on connaît très mal tous les risques chez les patients devant recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Il est probable que le risque suivra le cours délétère précédemment signalé par d'autres virus respiratoires [1,2]. Ces patients ne sont, a priori, pas plus à risque de contracter le virus mais une grande partie d'entre eux est plus susceptible de développer des formes graves de l'infection au COVID-19 du fait de leur fragilité secondaire à la malignité et aux traitements par chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie [3-5]. L'OMS a déclaré la pandémie mondiale du coronavirus-19 (COVID-19) le 11 mars 2020 [6]. Actuellement, selon l'OMS, 2,8 millions de cas sont confirmés dans le monde avec plus de 330 000 décès [7]. Au Maroc, le ministère de la Santé a rapporté, le 23 mai, plus de 7000 cas d'infections confirmés et plus de 190 décès par le coronavirus. Malgré la stabilisation de l'épidémie et le nombre de nouveaux cas à moins de 200 cas par jour, des mesures de précautions drastiques sont toujours prises par notre ministère de Santé pour limiter la propagation du virus avec la création d'unités dédiées au COVID-19 [8].

La greffe de CSH, allogénique et autologue, est une thérapeutique incontournable de traitement des maladies graves, congénitales ou acquises de l'hématopoïèse, ainsi que des principaux cancers [9,10] mais pourvoyeuse d'une importante morbi-mortalité secondaire à la toxicité du conditionnement administré, à la réaction du greffon contre l'hôte et au déficit immunitaire post-greffe [11,12]. De ce fait, ces patients sont à très haut risque pendant cette période d'épidémie virale.

En raison de la propagation rapide du SRAS-CoV-2 dans le monde, et en l'absence de vaccination et de traitement curatif pour cette infection virale, des recommandations générales ont été établies, visant à ralentir l'expansion du virus entre les individus. L'OMS, en collaboration avec les sociétés savantes nationales [8,13] et internationales, a tracé des lignes directrices spécifiques pour la prise en charge des receveurs de greffes de



CSH, de leurs donneurs et des patients qui suivent un traitement avec les *CAR-T cells* [14].

Recommandations générales

Les recommandations de l'OMS [15] sur la façon de se protéger et de protéger les autres contre le COVID-19 sont les suivantes :

- le lavage fréquent des mains avec un gel hydro-alcoolique ou avec du savon et de l'eau ;
- le maintien d'une distance sociale d'au moins 1 mètre avec toute personne qui tousse ou éternue ;
- éviter de toucher les yeux, le nez et la bouche ;
- pratiquer l'hygiène respiratoire (en couvrant votre bouche et votre nez avec votre coude ou votre tissu plié lorsque vous toussiez ou éternuez, puis jeter immédiatement le tissu utilisé) ;
- en cas de fièvre, de toux et de difficultés respiratoires, le patient doit consulter un médecin tôt, en appelant à l'avance ;
- rester informé et suivre les conseils donnés par les professionnels et le ministère de la Santé et les autorités locales, car ils peuvent fournir des informations fiables sur la propagation du COVID-19 dans la région ;
- dans le cas de séjour ou de visite récente (14 derniers jours) de zones où la propagation du COVID-19 est importante, rester à la maison, en cas de symptômes, même légers, jusqu'à rétablissement, mais en cas de fièvre, de toux et de difficultés respiratoires, consulter rapidement un médecin en appelant pour une orientation rapide vers le bon établissement.

Il n'y a actuellement aucun rapport précis, cependant, les premiers comptes rendus révèlent que les patients, atteints de cancer, infectés par le COVID-19, seraient 3,5 fois plus à risque d'être hospitalisés en unité de soins intensifs, de recourir à la ventilation mécanique avec possible dégradation et mise en jeu du pronostic vital [16]. Aucune recommandation ne peut être faite sur des thérapies spécifiques en raison de données limitées et d'un rapport bénéfice/risque inconnu.

Recommandations spécifiques

Ces recommandations de bonnes pratiques émises par l'OMS, l'*European Society for Blood and Marrow Transplant* (EBMT) et l'*American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) intéressent les patients devant bénéficier d'une greffe de CSH et leurs donneurs, mais également les patients en post-greffe de CSH et de thérapie *CAR-T cells* [14,15,17].

Ces lignes directrices visent à minimiser la propagation du virus (mesures « barrières », visites limitées, téléconsultations) [16], à protéger les donneurs et les receveurs de CSH, tout en offrant les soins nécessaires aux patients selon la balance bénéfique/risque [18,19]. Celles-ci seront modifiées à mesure que de

nouvelles informations deviendront disponibles, notamment davantage de données sur l'épidémiologie et les résultats cliniques, et l'efficacité des thérapies médicamenteuses [20,21].

Recommandations pour les donneurs

En raison de l'évolution rapide de la pandémie, l'accès à un donneur de CSH peut être restreint. Il est fortement recommandé de sécuriser le greffon de CSH en congelant le produit avant le début du conditionnement et dans les situations où cela n'est pas possible, d'avoir un donneur compatible alternatif. Chez le donneur de CSH, il est recommandé d'effectuer une recherche de COVID-19 avant l'administration de facteurs de croissance et avant le don. Dans l'attente des résultats de ces tests, le greffon sera congelé. L'administration sera programmée au moment de la confirmation que ces tests sont négatifs chez le receveur et chez le donneur. Cependant, dans l'état actuel des connaissances, la recherche du COVID-19 par PCR sur un écouvillon nasal ne garantit pas complètement l'absence de contamination. Dans ce contexte, la réalisation ou le report de la greffe seront discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) par visioconférence selon une balance bénéfice/risque pour le patient [14,17].

Les principales recommandations concernant les donneurs de CSH émises par la WMDA [22] et validées par l'EBMT sont les suivantes :

- si un donneur contracte une maladie liée au COVID-19, il doit être exclu du don de cellules souches. Un report du don de trois mois doit être envisagé sauf dans les cas urgents ;
- si un donneur entre en contact étroit avec un cas confirmé de COVID-19, le donneur est exclu de don pour au moins 28 jours. Le donneur doit être étroitement surveillé pour la présence de COVID-19 ;
- si le besoin de greffe est urgent et que le donneur est asymptomatique et le test de COVID-19 est négatif, avec une indisponibilité d'un autre donneur approprié alternatif, une collecte plus précoce peut être envisagée avec évaluation minutieuse des risques et mises en place des exigences de quarantaine ;
- si un donneur s'est rendu dans une des zones à haut risque pour le COVID-19 ou s'est mis en contact avec une personne voyageant depuis une zone à risque, le donneur doit être exclu du don pendant au moins 28 jours ;
- le donneur doit suivre toutes les règles d'hygiène et prendre toutes les précautions, selon les recommandations de l'OMS [23], telles qu'éviter les endroits surpeuplés et les rassemblements de groupe dans les 28 jours précédant la date du don. Le groupe de travail COVID-19 de l'*American Association of Blood Banks* (AABB) veille à fournir les moyens nécessaires pour la continuité de la disponibilité du sang pendant cette pandémie, tout en respectant la sécurité des donneurs et du personnel médical et paramédical [24].

Recommandations pour les receveurs

Les patients, devant recevoir une greffe de CSH, sont à considérer comme à risque de développer une forme grave d'infection par le COVID-19. Ces derniers doivent être informés des symptômes du coronavirus (principalement de la fièvre, de la dyspnée et de la toux) et éduqués au lavage des mains et à toutes les autres mesures pour limiter la transmission virale [25]. Chez le receveur de CSH, la recherche de COVID-19 est réalisée immédiatement avant de débiter la chimio et/ou radiothérapie du conditionnement de la greffe [26].

Des recommandations émises par l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) [27] et l'OMS [15] approuvées par l'*European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) concernant les patients receveurs de CSH sont les suivantes :

- les patients greffés avec des CSH devraient limiter autant que possible le risque d'exposition à des personnes infectées et être très prudents concernant les mesures d'hygiène, y compris le lavage régulier des mains par le savon ou par une solution hydro-alcoolique ;
- les patients ayant subi une greffe de cellules souches doivent s'abstenir de tout déplacement non nécessaire conformément aux directives nationales ;
- en cas de diagnostic de COVID-19 chez un patient asymptomatique ou faiblement symptomatique, aucun traitement n'est recommandé. Chez les patients présentant des symptômes des voies respiratoires inférieures, les possibilités thérapeutiques doivent être discutées au cas par cas ;
- selon les recommandations de l'ECDC, les procédures doivent être reportées d'au moins trois mois. Cependant, ce n'est pas toujours possible en raison du risque d'évolutivité de la maladie sous-jacente. Par conséquent, en cas de maladie à haut risque, la greffe doit être différée jusqu'à ce que le patient soit asymptomatique avec trois PCR négatives à au moins une semaine d'intervalle (report de 14 jours minimum). Chez les patients atteints d'une maladie à faible risque, un report des procédures de la greffe d'au moins trois mois est recommandé ;
- les patients résidents dans des zones à haut risque et candidat pour une greffe, doivent respecter un isolement à domicile pendant 14 jours pour minimiser le risque de contamination avant le début du conditionnement. Tous les patients doivent être systématiquement testés avant le début du conditionnement ;
- en cas de contact étroit avec une personne COVID-19 positive, toutes les étapes de la procédure de la greffe (mobilisation, récolte de cellules souches, conditionnement) doivent être reportées de préférence 21 jours après le dernier contact. Le patient doit être étroitement surveillé pour les symptômes du COVID-19, en plus d'une PCR ;
- en cas de séjour dans une zone à haut risque ou de contact avec une personne voyageant en zone à haut risque, l'ECDC et l'OMS recommandent de reporter les procédures de la greffe

(mobilisation PBSC, récolte BM et conditionnement) d'au moins 21 jours après le dernier contact.

Recommandations pour les patients en post-greffe de CSH et après la thérapie par CAR-T

Ces recommandations émises par l'EBMT se résument en ce qui suit [14,17] :

- poursuivre les mêmes précautions, telles que le lavage des mains et la distanciation physique, afin de limiter l'exposition au COVID-19 ;
- éviter les déplacements inutiles et, en cas de besoin, privilégier le déplacement par voiture personnelle ;
- tester le COVID-19 selon les directives nationales, surtout dans les zones à haut risque de transmission du virus, ou en cas de contact étroit avec une personne suspecte. Le test de COVID-19 peut être répété s'il y a forte suspicion clinique de COVID-19 en raison du risque de résultats faussement négatifs. La PCR multiplex est recommandée, permettant de tester également les infections virales non associées au SRAS-CoV2 ;
- si le test de COVID-19 est positif, le patient devra être évalué par un scanner thoracique ;
- le lavage broncho-alvéolaire n'est pas systématiquement recommandé, en raison du risque de transmission aérienne du personnel, sauf en cas de suspicion de co-infections, ou en situation de recours à la ventilation mécanique. Les échantillons doivent être testés pour le COVID-19 et d'autres co-pathogènes. Si l'imagerie thoracique est anormale et chez les patients pour lesquels elle est cliniquement indiquée, une aspiration des voies respiratoires inférieures ou un échantillon LBA (non disponible partout) doit être prélevé et testé pour le SRAS-CoV-2.

Les patients confirmés COVID-19 doivent être systématiquement hospitalisés. Le traitement des co-pathogènes viraux, bactériens et fongiques doit être optimisé.

La situation au Maroc :

Au Maroc, la situation est moins critique qu'en Europe, avec un record de 7323 cas confirmés avec 197 décès. Le gouvernement a adopté très tôt des mesures de confinement, mais la contagion continue de gagner du terrain [28,29].

Pour assurer la sécurité des patients transplantés, les centres de greffe de CSH ont adopté des actions nationales basées sur les recommandations européennes et internationales [30] :

- les patients urgents à haut grade de malignité ou à fort risque de progression seront greffés en priorité. La greffe sera différée, si possible, pour les patients à faible risque de progression, les patients de mauvais pronostic ou les patients à risque élevé d'immunosuppression. Les décisions seront discutées en RCP en tenant compte de la balance bénéfique/risque pour chaque patient ;
- concernant les procédures d'hygiène, elles seront strictes pour les patients, les donneurs, le personnel médical et les

visiteurs. Les patients suspects ou infectés de COVID-19 seront isolés. L'accès aux secteurs de greffe sera strictement limité ;

- pour les receveurs : le test de dépistage du COVID-19 sera réalisé chez tous les candidats avant toute étape de la greffe de CSH. La greffe sera différée chez les patients positifs, et ceux ayant eu un contact avec toute personne suspecte de COVID-19. Tout patient présentant des symptômes de COVID-19 sera exploré et bénéficiera du test de dépistage du COVID-19 ;
- pour les donneurs : sera exclue du don toute personne diagnostiquée ou suspecte d'être positive au COVID-19. Réaliser un test de dépistage du COVID-19 pour tous les donneurs avant de récolter les CSH. Procéder à la mobilisation de CSH avec des facteurs de croissance sans chimiothérapie. Prévoir le recueil d'un greffon riche puis sa congélation si possible ;
- en ce qui concerne le traitement de l'infection par COVID-19, il n'existe pas de directives précises, cependant, certains patients ont bénéficié de thérapeutiques à base d'hydroxychloroquine, d'azithromycine, de lopinavir/ritonavir et de tocilizumab.

Durant cette période, les équipes soignantes marocaines connaissent des contraintes supplémentaires auxquelles elles doivent face faire. Les ressources hospitalières sont actuellement toutes mobilisées autour de la prise en charge des patients du COVID-19, avec non seulement une diminution des capacités d'accueil en réanimation des patients au décours de traitements intensifs, mais également une diminution de disponibilité des produits sanguins labiles (PSL). Les frontières internationales sont fermées et posent le problème de l'approvisionnement de certains médicaments de chimiothérapie protocolaires provenant de l'étranger, ainsi que l'acheminement de greffons internationaux.

Approbation éthique : cet article ne contient aucune étude avec des participants humains réalisée par aucun des auteurs. tous les auteurs ont contribué à la conception, à la rédaction et à la révision critique de ce manuscrit. Tous les auteurs ont donné l'approbation finale de la publication de cette version et tous les auteurs acceptent la responsabilité de son contenu.

Financement : n'est pas applicable.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Oosterhof L, Christensen CB, Sengeløv H. Fatal lower respiratory tract disease with human corona virus NL63 in an adult haematopoietic cell transplant recipient. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(6):1115-6.
- [2] Ko J-H, Seok H, Park GE, Lee JY, Lee JY, Cho SY, et al. Host susceptibility to MERS-CoV infection, a retrospective cohort study of the 2015 Korean MERS outbreak. *J Infect Chemother* 2018;24(2):150-2.
- [3] Sica A, Massarotti M. Myeloid suppressor cells in cancer and autoimmunity. *J Autoimmun* 2017;85:117-25.

- [4] Kamboj M, Sepkowitz KA. Nosocomial infections in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2009;10(6):589-97.
- [5] Longbottom ER, Torrance HDT, Owen HC, Fragkou PC, Hinds CJ, Pearce RM, et al. Features of postoperative immune suppression are reversible with interferon gamma and independent of interleukin-6 pathways. *Ann Surg* 2016;264(2):370-7.
- [6] L'OMS déclare que la flambée de COVID-19 constitue une pandémie. Organisation mondiale de la santé; 2020 [Disponible sur : <http://www.euro.who.int/fr/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>].
- [7] Coronavirus : la situation en France et dans le monde, bilan en direct [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur : <https://coronavirus-france-chiffres-direct-italie-espagne-chine-allemande-masque-carte-reprise-vol-air-france-bretagne-paris-idf-infos-bilan-ecole/>.
- [8] SMMU : Société Marocaine De Médecine D'Urgence [Internet]. [cité 27 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.smmu.ma/>.
- [9] Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, Bredeson C, Champlin RE, Crawford S, et al. Indications for hematopoietic cell transplantation and immune effector cell therapy: guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:1247-56.
- [10] Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, et al. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(11):1863-9.
- [11] Masson E. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : réalisation et complications [Internet]. EM-Consulte. [cité 25 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/239021/allogreffe-de-cellules-souches-hematopoietiques-re>.
- [12] Gratwohl A, Baldomero H, Demirer T, Rosti G, Dini G, Ladenstein R, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for solid tumors in Europe. *Ann Oncol* 2004;15(4):653-60.
- [13] GIP-IRC [Internet]. [cité 23 mai 2020]. Disponible sur : <https://www.irc.ma/>.
- [14] Ljungman P, Mikulska M, de la Camara R, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, et al. The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. *Bone Marrow Transplant* 2020;1-6 [article qui vient de paraître].
- [15] Coronavirus [Internet]. [cité 23 mai 2020]. Disponible sur : <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- [16] Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):335-7.
- [17] Sahu KK, Siddiqui AD, Cerny J. COVID-19 pandemic and impact on hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2020;1-3 [article qui vient de paraître].
- [18] Ardura MI, Hartley DM, Dandoy C, Lehmann L, Jaglowski S, Auletta JJ. Addressing the impact of the Coronavirus Disease (COVID-19) pandemic on hematopoietic cell transplantation: Learning networks as means for sharing best practices. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;e147-60 [Cité 25 avr 2020]. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879120302299>.
- [19] Recommandation concernant l'activité de prélèvement et de (øhellip;). Agence de la biomédecine; 2020 [Cité 23 mai 2020]. Disponible sur : <https://www.agence-biomedecine.fr/Recommandation-concernant-l-activite-de-prelevement-et-de-greffe-d-organes-et-1314>.
- [20] COVID-19 Resource Community - ASTCT [Internet]. [cité 23 mai 2020]. Disponible sur : <https://www.astct.org/viewdocument/astct-interim-patient-guidelines-ma?CommunityKey=d3949d84-3440-45f4-8142-90ea05adb0e5&tab=librarydocuments>.
- [21] Mahmoudjafari Z, Alexander M, Roddy J, Shaw R, Shigle TL, Timlin C, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Pharmacy Special Interest Group Position Statement on Pharmacy Practice Management and Clinical Management for COVID-19 in Hematopoietic Cell Transplant and Cellular Therapy Patients in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;1043-9.
- [22] Novel Coronavirus - SARS-CoV-2 & COVID-19 - WMDA Donor Medical Suitability Recommendations - Share [Internet]. [cité 23 mai 2020]. Disponible sur : <https://share.wmda.info/pages/viewpage.action?pageId=344866320#/>.
- [23] Coronavirus disease 2019 [Internet]. [cité 23 mai 2020]. Disponible sur : <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- [24] AABB's Coronavirus Resources [Internet]. [cité 23 mai 2020]. Disponible sur : <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Pages/AABB-Coronavirus-Resources.aspx>.
- [25] Balduzzi A, Brivio E, Rovelli A, Rizzari C, Gasperini S, Melzi ML, et al. Lessons after the early management of the COVID-19 outbreak in a pediatric transplant and hemato-oncology center embedded within a COVID-19 dedicated hospital in Lombardia, Italy. *Estote parati. Bone Marrow Transplant* 2020;1-6.
- [26] Hartley D, Dandoy C, Lehmann L, Jaglowski S, Auletta JJ. Addressing the Impact of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Learning Networks as a Means for Sharing Best Practices. *Transplant-Associated Learning Network Team (TALNT) Biol Blood Marrow Transplant* 2020;e147-760.
- [27] Risk assessment: Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, China: first local transmission in the EU/EEA – third update. European Centre for Disease Prevention and Control; 2020 [Cité 23 mai 2020]. Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-outbreak-acute-respiratory-syndrome-associated-novel-1>.
- [28] Ministry of Health of Morocco. Coronavirus disease COVID-19: situation report; 2020 [Accessed 7 April 2020].
- [29] Ismaili N. COVID-19 and gynecological cancers: a Moroccan point-of-view. *Radiother Oncol* 2020;148:227-8.
- [30] Ahnach M, Doghmi K. Impact of COVID-19 pandemic on bone marrow transplantation in Morocco. *Pan Afr Med J* 2020;35(5):16-35 [Cité 20 mai]. Disponible sur : <https://www.panafrican-med-journal.com/content/series/35/2/5/full/>.

Jhane Toughza¹, Aomar Agadr², Nabil Ismaili³

¹Mohammed VI University of Health Sciences (UM6SS), Cheick-Khalifa International University Hospital, Department of Pediatric Oncology, Casablanca, Maroc

²Service de Pédiatrie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat, Maroc

³Mohammed VI University of Health Sciences (UM6SS), Cheick-Khalifa International University Hospital, Department of Medical Oncology, Casablanca, Maroc

Correspondance : Nabil Ismaili, Mohammed VI University of Health Sciences (UM6SS), Cheick-Khalifa International University Hospital, Department of Medical Oncology, Casablanca, Maroc
nismaili@um6ss.ma

Reçu le 28 avril 2020

Accepté le 27 mai 2020

Disponible sur internet le :
20 juin 2020

<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.05.006>

© 2020 Société Française du Cancer. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.