

Covid et hémopathies, expérience du service d'hématologie



R. MERABET,
Service d'Hématologie,
CHU Benaouda Benzerdjeb, Oran.

Résumé

La pandémie liée au SARS-CoV-2, représente un défi sans précédent pour la communauté médicale. Des recommandations internationales ont émis des lignes de conduites quant à la prise en charge des patients suivis pour hémopathies. Nous rapportons à travers ce travail notre expérience face à ce fléau.

>>> Mots-clés :

Myélome, lymphome, leucémie, hémoglobinopathies, PTI.

Introduction

La pandémie liée au SARS-CoV-2, représente un défi sans précédent pour la communauté médicale. De manière à protéger nos patients atteints de pathologies hématologiques du Covid-19, des postes d'accueil ont été installés à l'entrée du service, rappelant et faisant respecter les gestes barrières. Les consultations ont été, dans un premier temps, réduites pour éviter la promiscuité et donc la dissémination du virus. Des procédures séparant les flux de patients infectés par le SARS-CoV-2 de ceux qui en sont épargnés, ont été mises en place. Les patients hospitalisés, y compris en unités de jour, sont dépistés avant leur prise en charge, afin de garantir à chacun un accès optimal aux soins, et en n'impactant pas ceux porteurs de pathologies curables.

Les symptômes de présentation des affections onco-hématologiques peuvent mimer ceux de la Covid-19 ; ce diagnostic différentiel doit être gardé à l'esprit. Des recommandations internationales ont émis des lignes de conduites quant à la prise en charge des patients suivies pour hémopathies. Nous rapportons à travers ce travail notre expérience face à ce fléau.

Abstract

The SARS-CoV-2 pandemic represents an unprecedented challenge for the medical community. The haematological societies have issued guidelines. We report through this work our experience facing this scourge.

>>> Key-words :

Myeloma, lymphoma, leukaemia, hemoglobinopathies, idiopathic thrombopenic purpura.

Covid-19 et lymphomes

Une distinction a été faite entre les formes agressives et les formes indolentes. Dans les formes agressives, un délai dans l'initiation d'un traitement peut impacter l'évolution de l'affection et favoriser l'extension. Les chimiothérapies classiques ont été donc prescrites, avec une recommandation large d'utilisation des facteurs de croissance, et des mesures prophylactiques (aciclovir, bactrim® [sulfaméthoxazole/triméthoprime], antibiothérapie).

Dans ce groupe trois patients ont contracté le Covid au décours de leur prise en charge. La chimiothérapie a dû être interrompue jusqu'à immunisation.

Dans les lymphomes indolents, une plus grande flexibilité a été permise quant à l'initiation d'un traitement ; nous avons tenu compte des répercussions de la pathologie et des risques d'une infection Covid-19 sous traitement. L'attitude attentiste a été privilégiée dans la mesure du possible. Les traitements d'induction en cours ont été maintenus, une réduction du nombre de cycles a été proposée dans certaines situations.

Pour les traitements de maintenance, un report des

cures, en particulier dans les maladies les plus indolentes bien contrôlées, chez des patients âgés fragiles, ou en cas d'hypogammaglobulinémie profonde, était envisagé au cas par cas.

Ainsi, trois patients suivis pour lymphome de bas grade en induction et Covid+ ont subi ces mesures sans incidents.

Dans les leucémies lymphoïdes chroniques, l'initiation d'un traitement dépendait des caractéristiques de la maladie et du performans status du patient. Chez un patient Covid+, le traitement a été maintenu au vu de symptômes modérés, à l'exception des anticorps monoclonaux.

Dans le lymphome de Hodgkin, la prise en charge n'a pas été modifiée, la curabilité de l'affection et le jeune âge de la population concernée ont été des facteurs déterminants dans cette décision. La question de la toxicité pulmonaire de la bléomycine en période de pandémie a été soulevée mais n'a pas constitué une entrave à sa prescription.

Covid-19 et myélome

Comme pour les lymphomes agressifs, il a été impossible de différer l'initiation d'un traitement d'induction chez un patient diagnostiqué avec un myélome symptomatique. Les traitements classiques ont donc été prescrits, en tentant de limiter les visites à l'hôpital. Les perfusions mensuelles de biphosphonates ont été espacées. En cas de maladie bien contrôlée, et particulièrement chez les patients âgés et fragiles, la réduction des doses de corticoïdes (dexaméthasone, 20 mg par semaine ; 10 mg chez les plus de 75 ans), voire leur suspension était tolérée.

Nous déplorons le décès de deux patientes sur les vingt-six suivis à la même période.

Covid-19, leucémies aiguës

L'urgence de la prise en charge d'une leucémie myéloblastique aiguë impose d'initier un traitement classique (7+3) sans délai, sous réserve d'impacter le pronostic de l'affection et de voir apparaître des anomalies génétiques additionnelles potentiellement responsables de formes plus agressives. Chez les patients non éligibles à un traitement intensif, l'administration d'agents hypométylants a été une option, bien qu'elle n'évite pas les épisodes de neutropénies prolongées et d'infections potentielles, bactériennes ou fongiques. La couverture préventive par antibiotiques, antimycotiques ou antiviraux a tenu compte des interférences médicamenteuses potentielles. Les traitements de consolidation ont été maintenus. Malgré ces mesures préventives, nous déplorons le décès

de neuf patients qui ont contracté l'infection à SARS-CoV-2 en induction.

Les LAM3 ont été traitées de manière conventionnelle par l'association ATRA-ATO, avec ou sans chimiothérapie, en fonction de leur risque pronostique.

Pour les leucémies lymphoblastiques aiguës, l'équipe du GRALL conseille de suspendre l'administration de vincristine et de corticoïdes dans la phase d'entretien de 2 ans. Cette consigne n'a pas été appliquée en raison de l'importance de ces drogues dans les protocoles thérapeutiques.

Covid-19 et leucémie myéloïde chronique

Il n'y a actuellement aucune évidence scientifique que les ITK augmentent les risques d'infection à SARS-CoV-2 ou en augmentent la sévérité. Cependant ces drogues peuvent initialement (dans les 3 premiers mois) entraîner une myélosuppression avec une leucopénie nécessitant une diminution de la dose ou un arrêt transitoire de la médication. Il est important, durant la période de pandémie actuelle, d'éviter une neutropénie sévère de grade IV ($< 500 / \mu\text{L}$) pour minimiser les risques d'infection. À distance de l'initiation, le traitement ne doit pas être modifié, ni la dose ni la médication. Il n'y a actuellement pas d'évidence d'une immunodépression avec augmentation du risque d'infection virale sous ITK. Les effets secondaires pulmonaires (épanchement pleural, HTAP...) principalement liés au Spryzel® (Dasatinib) doivent être gérés comme d'habitude mais peuvent compliquer une infection à SARS-CoV-2 sévère.

Les risques d'interactions médicamenteuses entre un traitement d'essai du SARS-CoV-2 et les ITK doivent aussi être pris en compte, particulièrement les risques d'allongement du QT et de torsades de pointe. Une correction des différents électrolytes (potassium et magnésium) est requise, particulièrement avec le Tasigna® (Nilotinib).

Une patiente est décédée suite à une infection à SARS-CoV-2 avec atteinte cardio-pulmonaire sévère.

Covid-19 et myélodysplasies

Il n'existe actuellement aucune preuve scientifique que les patients souffrant de syndromes myélodysplasiques soient plus à risque de contracter le SARS-CoV-2, que les personnes dont la moelle osseuse fonctionne normalement. La neutropénie et le dysfonctionnement des neutrophiles fréquemment détectés chez ces patients augmentent les risques d'infections bactériennes et fongiques, bien plus que les infections virales. Les patients

lymphopéniques sont eux plus à risque de développer des infections sévères requérant une hospitalisation voire un séjour en soins intensifs. La neutropénie peut augmenter le risque de surinfection bactérienne après une infection virale.

Les patients souffrant de syndrome myélodysplasique à haut risque, sous agents hypométhylants Vidaza® (Azacitidine) ont débuté ou poursuivi leur traitement sans délai ni adaptation de dose.

Les patients souffrant de syndrome myélodysplasique à faible risque ont été transfusés avec un abaissement du seuil de transfusion à 7 g/dl pour l'hémoglobine et 10.000/mm³ pour les plaquettes. Ces seuils ont été discutés en fonction de l'âge et des comorbidités cardiopulmonaires du patient

Covid-19 et syndromes myéloprolifératifs

Les complications thromboemboliques sont fréquentes lors d'une infection à SARS-CoV-2 surtout dans des stades avancés de l'infection virale. Ces risques sont préoccupants chez les patients souffrant de syndromes myéloprolifératifs qui ont, du fait de leur maladie hématologique, un risque thromboembolique élevé.

Une stricte adhérence au traitement est recommandée chez ces patients avec un contrôle de l'hématocrite <45% dans la maladie de Vaquez, la poursuite des anti-agrégants plaquettaires et de la cytoréduction selon les recommandations de l'European leukemia Net : soit un taux d'hématocrite <45%, un taux de globules blancs <11.000/μL et un taux de plaquettes <400.000/μL.

Chez les patients souffrant de syndromes myéloprolifératifs qui développent une infection sévère ou critique au SARS-CoV-2, une prophylaxie par héparine de bas poids moléculaire à dose intermédiaire est recommandée. Une embolie pulmonaire doit être suspectée chez ces patients en cas de détérioration respiratoire. Les risques de saignements doivent être monitorés en présence d'antécédents hémorragiques personnels ou de thrombocytose extrême ou de thrombocytopenie. Les traitements cytoréducteurs tels que l'Hydrea® (hydroxycarbamide), le Xagrid®, (Anagrelide) ne sont pas associés à une majoration des risques d'infection à SARS-CoV-2 ou de sévérité. Il est donc primordial de garder le contrôle de la maladie myéloproliférative pour éviter une augmentation du risque thrombotique.

Covid-19 et purpura thrombocytopenique immun

Comme toute infection virale, le SARS-CoV-2 peut favoriser l'apparition d'un PTI ou déclencher une rechute.

Chez les patients présentant un nouveau diagnostic de PTI, l'OMS recommande l'éviction des corticoïdes au bénéfice de thérapies alternatives non-immunosuppressives, sous réserve de leur disponibilité. En cas d'utilisation de corticoïdes, la dose minimum nécessaire pour une durée limitée doit être privilégiée ; on favorisera dès lors les pulses de dexaméthasone aux traitements prolongés par méthylprednisolone. Les agonistes des récepteurs TPO sont recommandés en première intention. Leur effet pro-thrombotique en début de traitement chez les patients Covid + doit être pris en compte, au vu du risque prothrombogène décrit dans cette infection. La perfusion d'immunoglobulines reste une alternative valable permettant d'augmenter rapidement le taux de plaquettes. L'utilisation du Rituximab est déconseillée en raison de son effet immunosuppresseur au long cours et de sa capacité à réduire la production de nouveaux anticorps.

Chez les patients sous immunosuppresseurs pour un PTI chronique, il n'y a pas d'indication de modifier le traitement. Tout changement pourrait favoriser une rechute et/ou des complications, et nécessiterait alors un suivi hospitalier plus rapproché, exposant le patient à un risque plus élevé de contracter l'affection.

Chez les patients porteurs d'un PTI hospitalisés pour Covid-19, le traitement préventif par héparine de bas poids moléculaire doit bien être administré, en prévention des complications thromboemboliques si les plaquettes sont supérieures à 30.000/μL, en l'absence de signes de saignement.

Selon les données actuelles, les patients splénectomisés ne semblent pas présenter de risque majoré de développer une forme sévère de Covid-19. Néanmoins, le risque de surinfection bactérienne est toujours présent. Il est important de poursuivre l'antibioprophylaxie et de mettre à jour la vaccination.

Une patiente a été hospitalisée au service des maladies infectieuses pour infection Covid-19, syndrome hémorragique cutanéomuqueux et thrombopénie sévère à 15.000/mm³. Le diagnostic de PTAI a été retenu. Après administration d'immunoglobulines (score de Khelaf à 8), la patiente a reçu une dose initiale de Romiplostim à 1 μg/kg hebdomadaire en S/C (la dose initiale recommandée selon RCP est de 1 ug/kg). La réponse a été favorable avec un taux de plaquettes oscillant entre 120 et 150 G/L.

Covid-19 et hémoglobinopathies

Les patients drépanocytaires sont très vulnérables face au Covid-19. Ils présentent d'une part, une asplénie fonctionnelle, et d'autre part, sont fréquemment traités par de l'hydroxyurée, traitement potentiellement

leucopéniant. Ils présentent généralement des comorbidités cardiovasculaires, un facteur de risque d'évolution défavorable en cas d'infection. Une vaccination adéquate est dès lors primordiale, notamment contre le pneumocoque.

Les infections sont des facteurs déclenchant potentiels de crises vaso-occlusives. Il n'est d'ailleurs pas toujours évident de distinguer un syndrome thoracique aigu, complication sévère de la crise drépanocytaire, d'une infection à Covid-19. Des infiltrats diffus en verre dépoli sont plutôt évocateurs d'une infection à SARS-CoV-2, tandis que les infiltrats sont plus localisés dans la pneumonie ou le STA.

Les patients atteints de thalassémie, en particulier lorsqu'ils sont âgés, sont souvent splénectomisés ce qui les rend fragiles face aux infections bactériennes et majore leur risque thrombotique. En cas de fièvre, les patients splénectomisés nécessitent une prise en charge précoce, avec recherche d'un foyer infectieux bactérien éventuel et initiation rapide d'une antibiothérapie à large spectre.

Conclusion

Nous sommes devant une situation inédite. La prise en charge des patients suivis pour hémopathies a été l'objet d'amendements que ce soit en termes de modi-

fication de protocole, de monitoring ou d'adaptations thérapeutiques dans l'intérêt et le bien-être de nos patients.

Date de soumission

19 Novembre 2021.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance 13 March 2020.
2. Guidance for the management of adults with Immune Thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. Br J Hematol 2020. May 6. doi: 10.1111/bjh.16775. Motta I, Migone De Amicis M, Pinto VM, et al.
3. SARS-CoV-2 infection in beta thalassemia: preliminary data from the Italian experience. Am J Hematol. 2020. doi:10.1002/ajh.25840
4. Brioli A, Klaus M, Sayer H, et al. The risk of infections in multiple myeloma before and after the advent of novel agents: a 12-year survey. Ann Hematol 2019. Mar;98(3):713-722.
5. COVID-19 resources from ASH - Input from Drs. Michael Mauro, Brian Druker, Jerald Radich, Jorge Cortes, Tim H. Brümmendorf, Giuseppe Saglio, Timothy Hughes, and Delphine Rea.

Où que vous soyez, tous les numéros sont consultables en ligne sur :
www.el-hakim.net

Accès gratuit*



@elhakimmedecine
 el_alg
 elhakim.revuemedicale
 linkedin.com/in/el-hakim

(* exclusivement réservé aux professionnels de la santé)