

## **Le patient ABD et la pandémie de Covid-19**

### **Questions & réponses**

### **Version du 24.04.2020**

### **Questions d'ordre général**

***En règle générale, les patients BD courent-ils des risques particuliers dans le contexte de la pandémie Covid-19 ? Ont-ils des raisons de plus de s'inquiéter par rapport à la grosse fatigue et à l'essoufflement que peut apporter le virus ?***

Les connaissances sur l'épidémie de Covid-19 progressent très vite mais restent par définition limitées en particulier pour son impact éventuel chez des patients atteints de maladies rares.

A ce jour nous n'avons pas eu d'alarme notable concernant l'impact de cette pandémie chez des patients ABD que cela soit en France ou via nos correspondants étrangers. On peut étendre cette absence d'alarme aux patients atteints d'autres anémies chroniques et aux patients immunodéprimés ou sous immunosuppresseurs, dont les corticoïdes. On est même beaucoup d'hématologues à se poser la question d'une « protection » (vis-à-vis de la survenue de formes graves) apportée par les immunosuppresseurs ce qui est paradoxal pour une infection virale mais pourrait s'expliquer si on prend en compte que la plupart des formes graves de Covid-19 semblent liées à une réaction immunologique excessive. En tout cas, à ce jour, et contrairement à nos craintes initiales, tous les groupes coopérateurs prenant en charge des patients immunodéprimés (déficits immunitaires primitifs, patients sous corticoïdes ou immunosuppresseurs, patients sous chimiothérapie, patients transplantés) ont eu, en dehors de certains patients recevant des chimiothérapies intensives, des retours rassurants qui, pour certains ont déjà fait l'objet de publications.

En accord avec ceci tous les groupes coopérateurs et sociétés savants ont recommandé aux patients sous immunosuppresseurs ou sous corticoïdes ne pas arrêter leur traitement.

Les « maladies du sang » n'apparaissent pas non plus comme un facteur de risque en soi.

A noter que les patients ABD doivent en revanche, comme tout un chacun, prendre en compte les facteurs de risque établis pour l'infection à Covid-19 : sexe masculin, âge > 60 ans, maladies cardiovasculaires ou pulmonaires chroniques, diabète et obésité (IMC > 30).

En cas d'infection par le Sras-Cov-2, une évolution bénigne est notée chez 85% des patients et on estime que seuls 5% des patients ont une forme assez sévère pour justifier d'une prise en charge en réanimation.

Un risque particulier pour un patient anémique serait de plus mal tolérer l'hypoxie tissulaire (manque d'oxygène délivré aux tissus) induite par une atteinte pulmonaire sévère (pneumonie virale ou au maximum syndrome de détresse respiratoire aigu) qui s'observe chez 5 à 15 % des patients. L'infection par Sras-Cov-2 peut elle aussi induire une anémie

(comme pour la plupart des virus). La conduite à tenir sera alors de vérifier le taux d'hémoglobine et de discuter une transfusion, soit en avançant la date de la transfusion prévue pour un patient sous support transfusionnel régulier, soit en proposant une transfusion ponctuelle chez un patient sous corticoïdes ou en indépendance thérapeutique.

Une augmentation transitoire du support transfusionnel, prenant en compte le degré de surcharge en fer, pourra aussi se discuter à la phase de convalescence, qui peut être prolongée et qui est associée à une fatigue notable. L'objectif serait ici d'améliorer la qualité de vie.

***En cas de symptômes, quelle doit être la meilleure conduite à tenir : prévenir son médecin généraliste ? Le spécialiste qui suit le patient pour l'anémie ? Le médecin référent (T Leblanc) ? Les trois ?***

En cas de symptôme et de doute sur une infection Covid-19 il faut dans un premier temps appeler son médecin traitant (ou le 15 si les symptômes sont sévères et en particulier en cas de gêne respiratoire franche). Il faut bien sûr prévenir tout médecin intervenant du diagnostic d'ABD, de la notion d'anémie chronique (dernier taux connu d'Hb, date de la dernière transfusion) et des traitements en cours, et aussi donner les coordonnées de l'hématologue ou de l'hématopédiatre qui le suit. Le Centre de référence est disponible pour les médecins intervenants pour toute précision concernant l'ABD ou sa prise en charge si nécessaire.

***De quels documents doit-on se munir en cas d'entrée en urgence à l'hôpital ?***

Outre les documents généraux, il faut apporter tous les documents utiles à la prise en compte du fait que vous êtes atteint d'ABD : dernier courrier de votre hématologue, dernière NFS et éventuellement date de la dernière transfusion et ordonnance précisant les traitements en cours. Ne pas oublier la carte de groupe sanguin !

***Comment les médecins traitant le Covid peuvent ils s'informer sur l'aménagement éventuel du traitement pour tenir compte de l'anémie BD ? En contactant le centre de référence ? peut-on avoir accès à une fiche de conduite à tenir à destination des soignants ?***

Des recommandations ont été émises par le Centre de référence et sont disponibles sur le site:

([http://www.aplasiemedullaire.com/website/information\\_coronavirus\\_covid\\_19\\_et\\_patients\\_aplasies\\_medullaires\\_et\\_hpn\\_mise\\_a\\_jour\\_le\\_28\\_mars\\_2020\\_910&172381558034054\\_2020.html](http://www.aplasiemedullaire.com/website/information_coronavirus_covid_19_et_patients_aplasies_medullaires_et_hpn_mise_a_jour_le_28_mars_2020_910&172381558034054_2020.html)).

Elles peuvent être fournies par le patient aux médecins qui le prennent en charge. Elles sont mises à jour régulièrement en fonction de l'évolution des connaissances et de l'expérience acquise par le centre.

### **Comment aménager le traitement d'un patient ABD atteint de Covid-19 ?**

Si un patient ABD fait une infection Covid-19 avérée les médecins en charge devront être bien informés du diagnostic d'ABD, des taux d'Hb habituels, des traitements en cours, d'une hémochromatose et de son retentissement, et d'une éventuelle immunosuppression (cf. *infra*).

On peut distinguer 3 situations :

1) patient ABD sous support transfusionnel : il faudra discuter le taux d'hémoglobine souhaitable selon la sévérité de l'infection : en cas de pneumonie virale hypoxémiante (entraînant une baisse de la saturation en oxygène dans le sang) on peut proposer de maintenir l'hémoglobine à un niveau plus élevé (> 10g) ; ceci devra être discuté avec les médecins en charge en fonction de l'atteinte éventuelle d'autres organes et de la présence ou non de comorbidités associées.

Il est logique d'arrêter temporairement la chélation en raison d'une potentielle augmentation du risque de surinfection par une bactérie ou un champignon, d'une plus mauvaise tolérance de la toxicité d'un chélateur dans ce contexte, et aussi pour éviter des interactions médicamenteuses.

Les médecins prenant en charge un patient ABD devront être informés d'éventuelles atteintes d'organe liées soit à la surcharge en fer (hémochromatose) soit au traitement chélateur, atteintes qui peuvent être patentées (diagnostiquées cliniquement) ou latentes (atteintes silencieuses en situation basale mais à risque de décompensation par le Covid-19).

Les atteintes d'organes à prendre en compte sont:

- le cœur : peut être atteint en cas de surcharge en fer très sévère. La surcharge en fer myocardique est détectée par l'IRM cardiaque (mesure du T2\*) et son impact peut être évalué par l'échographie cardiaque et le Holter. L'atteinte cardiaque associe en effet:
  - une insuffisance myocardique (insuffisance ventriculaire gauche)
  - une augmentation de risque de troubles du rythme ou de la conduction
- le rein dont la fonction est altérée (élévation de la créatinine) par le déférasirox (EXJADE) qui devra de principe être arrêté (le rein est un organe cible du Covid-19)
- le foie dont la fonction peut être altérée par une surcharge en fer sévère
- les glandes endocrines (thyroïde, parathyroïdes, pancréas, gonades)

En mettant à part les atteintes des glandes endocrines, qui sont les plus précoces, des atteintes d'organes significatives ne se voient que chez des patients ayant une surcharge en fer sévère ; ancienne et non contrôlée.

2) patient sous corticoïdes : même discussion sur le taux d'hémoglobine.

L'infection Covid-19 peut aggraver une anémie chronique et diminuer la réponse aux corticoïdes.

En ce qui concerne le maintien de la corticothérapie il faut rappeler que l'impact des corticoïdes sur le Covid-19 peut se discuter à 3 phases :

- a) phase initiale de l'infection (1<sup>ère</sup> semaine) : la tendance initiale a plutôt été de penser que les corticoïdes et les anti-inflammatoires (AINS) pourraient être délétères. Ceci a depuis été largement remis en cause. A ce jour on n'a pas de données sur une sévérité plus grande du Covid-19 chez les patients sous corticoïdes.
- b) phase d'aggravation immunologique (2<sup>ème</sup> semaine) : il s'agit d'une réaction excessive du système immunitaire qui explique l'aggravation secondaire des patients et serait responsable de la majorité des transferts en réanimation. A cette phase les corticoïdes à fortes doses sont dans certains contextes utilisés à titre thérapeutique et de nombreux essais cliniques sont en cours à ce sujet.
- c) Une phase de « cicatrisation » d'une atteinte pulmonaire (à partir de la 3<sup>ème</sup> semaine) : les corticoïdes à « petite » dose (< 0,5 mg/kg/j) sont prescrits couramment pour accélérer une évolution favorable.

Globalement le consensus actuel est de ne pas arrêter la corticothérapie systématiquement chez les patients déjà traités. Ceci semble adapté en particulier aux patients ABD qui ont une corticothérapie à faible dose. En fonction de la sévérité de l'atteinte ceci pourra néanmoins être rediscuté par les hématologues et les réanimateurs en particulier au début de l'infection.

Rappelons enfin qu'en cas d'arrêt des corticoïdes ou en cas d'infection sévère chez un patient traité de façon chronique (depuis plus de 6 mois) il y a un risque d'insuffisance surrénale aiguë (ISRA). Tout arrêt des corticoïdes impose une substitution par de l'hémisuccinate d'hydrocortisone (opothérapie). En l'absence d'arrêt discuter de la meilleure option préventive de l'ISRA avec le médecin en charge.

3) patient en indépendance thérapeutique : le Covid-19 peut être responsable d'anémie chez tout patient ; chez un patient ABD il peut en plus « décompenser » la production de globules rouges (érythropoïèse). Un support transfusionnel ponctuel pourra être indiqué.

Tenir compte aussi de séquelles d'hémochromatose chez un patient qui aurait eu dans le passé un support transfusionnel.

***Sur quels critères et à partir de quelles valeurs de ces critères un patient ABD peut être considéré comme immunodéprimé et à risques ?***

L'immunosuppression peut être humorale (baisse du taux d'immunoglobulines circulantes) : on parle de déficit B, ou cellulaire (baisse des taux des lymphocytes CD4 et CD8) : on parle de déficit T. Chez les patients ABD le bilan immunitaire est évalué 1 fois par an.

Le déficit humoral peut être estimé par le dosage pondéral des immunoglobulines (Ig) sériques (IgG, IgA et IgM). Il confère un risque augmenté d'infections bactériennes (en

particulier à pneumocoques et à méningocoques) ce qui justifie une prophylaxie vaccinale. Chez un patient qui a des taux très bas d'Ig ET qui présente des infections bactériennes récurrentes on peut proposer une supplémentation (perfusion d'Ig soit en IV toutes les 3 semaines, soit en SC toutes les semaines).

Le déficit cellulaire est estimé par les comptes des populations lymphocytaires (CD3, CD3/4 et CD3/8). Il expose principalement à un risque d'infection virale et de certaines infections dites opportunistes (pneumocystose par exemple).

Les anomalies du bilan immunitaire sont plus fréquentes chez les patients ABD sous corticoïdes mais une évolution vers un déficit humoral B, intrinsèque à la maladie, peut se voir chez tout patient. Néanmoins les patients ABD n'ont qu'exceptionnellement une immunosuppression clinique c'est-à-dire associée à des infections cliniques. A noter que dans les cas de bilans franchement perturbés on a par principe recommandé des prophylaxies (vaccinations, BACTRIM).

En cas d'infection Covid-19 on pourrait supposer :

- qu'un déficit T augmente le risque de forme sévère
- qu'un déficit B augmente le risque de surinfection bactérienne

En pratique néanmoins il n'est pas rapporté d'excès significatif de formes sévères chez les patients immunodéprimés et comme déjà dit on a même l'impression que le déficit immunitaire « protège » contre les formes graves, probablement en évitant une réaction immunologique excessive.

Ce risque, d'infection Covid-19 sévère chez les patients immunodéprimés, est régulièrement évalué mais au jour d'aujourd'hui on n'a pas d'argument pour penser que les patients ABD, qui pour l'essentiel n'ont pas de déficit immunitaire notable, aient un facteur de risque spécifique de forme sévère de Covid-19 lié à leur statut immunitaire.

### **Tests, retour à l'école & déconfinement**

*En vue d'éventuellement retourner à l'école à la mi-mai, les enfants Blackfan, polytransfusés et potentiellement en anémie (selon la période) ne risquent-ils rien de particulier? Doit-on les traiter différemment ?*

*Les médecins de l'hdj disent que XXX n'est pas considérée comme "à risque". Cependant, les BD n'ont pas toujours un système immunitaire performant et compliquent fréquemment un simple rhume. En fait, je voudrais savoir si le retour au collège comporte réellement un risque, s'il faut prendre des précautions particulières (masques obligatoires ou autre ? et si oui, comment en obtenir..), ou faut-il laisser XXX plus longtemps en confinement comme c'est préconisé pour les personnes à risque ?*

*On nous dit que mes filles sont à risque puisque toute maladie du sang, cardiaque ou pulmonaire est à risques et l'anémie fait partie des maladies du sang. Je ne pense pas remettre mes filles à l'école mais je veux être sûre de prendre la bonne décision. Faut-il tester nos enfants ? Que faut-il faire d'autre ?*

En ce qui concerne les tests il en existe de 2 types :

- les tests PCR, de plus en plus facilement disponibles. Ils détectent l'ARN du virus et permettent donc le diagnostic d'une infection en cours. Ils n'ont de valeur qu'un jour donné : vous pouvez être testé négatif un jour et être positif le lendemain... Le taux de faux négatifs est estimé à 30%. Il n'est pas envisageable de tester un enfant ou un patient ayant un risque particulier tous les jours ou même toutes les semaines et ceci ne serait pas très utile par ailleurs (à la différence de soignants en EHPAD à qui on peut imposer un test par semaine pour protéger leurs patients...). En revanche il faut se faire tester systématiquement en cas de signes cliniques faisant suspecter une infection Covid-19 et, si le test est positif (ou si le tableau clinique est très suspect) tester tous les sujets contacts (ensemble de la famille au minimum).
- les tests sérologiques sont en cours de validation (pas de test encore autorisé à la date de mise en ligne de ce texte). Ils détectent les anticorps dirigés contre le virus et témoignent donc que vous avez été infecté par celui-ci, que l'infection ait été clinique ou inapparente. Ils deviennent positifs environ 1 semaine après le début des signes cliniques et vont rester positifs pour une durée encore inconnue mais a priori d'au moins quelques années. Ils pourraient être faussement négatifs en cas d'infection peu sévère ou inapparente (études en cours). Cette séropositivité est en règle associée à une protection contre une nouvelle infection par le même virus. Cette séroprotection a pu être objectivée pour les infections précédentes par des coronavirus voisins (dont le Sras-Cov-1) mais reste à confirmer pour le Sras-Cov-2.

Ces tests sérologiques pourront donc vous dire si vous avez croisé le virus ou non et définir votre statut (séropositif ou séronégatif). Dans un avenir proche on peut imaginer tester les patients qui le souhaitent quand ces tests seront validés et disponibles dans un cadre clinique. Néanmoins on ne pourra pas affirmer dans l'immédiat qu'être séropositif protège d'une réinfection (études à faire).

Ces tests vont aussi être utilisés à large échelle pour quantifier le taux de séoprévalence au sein d'un échantillon représentatif d'une population (même approche que pour un sondage) ; ceci permettra par exemple d'estimer le taux de patients séropositifs d'une grande ville ou d'une région. Le virus ne circule plus quand 60 à 70% de la population est séropositive.

En ce qui concerne le retour à l'école :

Globalement comme déjà dit les patients ABD ne semblent pas plus à risque de Covid-19 sévère. Ceci est encore plus le cas pour les enfants.

D'une manière générale les enfants ne font pas, sauf exception rarissime (prédisposition génétique ?), de formes sévères de Covid-19. La seule exception pourrait être les enfants de moins de 1 an qu'il faut protéger par le confinement.

Par ailleurs quand les enfants sont infectés :

- ils le sont par un adulte (le plus souvent contact intra-familial) et pas par un autre enfant
- en effet ils ont des charges virales faibles et semblent peu contaminants (à l'inverse de la grippe pour laquelle ils font également des formes mineures mais sont en revanche de très bons disséminateurs de l'infection). En particulier ils ne contaminent pas les autres enfants (aucun cas transmis par l'enfant de Contamine-Montjoie qui avait fréquenté 3 écoles différentes et avait eu 172 contacts dont 84 proches)

Le risque lié à l'école sera donc un risque lié aux adultes présents à l'école qui sauront prendre, a priori, toutes les précautions nécessaires.

Globalement il ne paraît pas justifié actuellement d'exclure les enfants ABD de l'école.

Il faut en effet prendre en compte également:

- que la scolarité et la socialisation qu'elle implique, sont des éléments majeurs pour le développement de l'enfant
- qu'il va falloir apprendre à vivre avec ce virus au moins jusqu'en 2022...

En ce qui concerne le déconfinement :

En l'état actuel des connaissances, et en l'absence des facteurs de risque généraux, les patients ABD, devraient suivre les mêmes modalités de déconfinement que la population générale.

### ***Covid et hypothèses thérapeutiques ...***

La pandémie Covid-19 pourra constituer un bon sujet d'étude pour ceux qui s'intéressent à la circulation des infox (*fake news* en Français)... Une flopée d'informations non scientifiques circulent sur les réseaux sociaux et doivent être régulièrement démenties par les médecins ce qui est bien sur leur rôle et est important mais leur prend un temps précieux...

Sras-Cov-2 et hémoglobine :

Il n'y a aucune donnée validant une atteinte spécifique de l'hémoglobine lors de l'infection Covid-19 ou d'une lésion du virus à la molécule d'hémoglobine. Globalement les cas rapportés de test PCR positif sur un prélèvement sanguin sont rares et se voient uniquement chez des patients ayant une forme très sévère, avec multiplication virale intense, et hospitalisés en réanimation. L'hypothèse d'une fixation du virus à l'hémoglobine est donc totalement démentie par les faits.

Pour mémoire le test diagnostique usuel se pratique sur un prélèvement nasal ou bronchique.

Ceci doit rassurer sur le don du sang : aucun cas de transmission décrit et aucune raison théorique de croire que ceci serait possible. L'hypothèse d'une transmission par le sang supposerait qu'on ait demandé à un malade dans un état particulièrement sévère, hospitalisé en réanimation, de faire un don du sang.

A noter que le plasma de patients guéris est actuellement testé dans le cadre de protocoles cliniques.

#### Sras-Cov-2 et microbiote :

Le rôle des bactéries intestinales (microbiote) est discuté actuellement pour de nombreuses maladies ou états morbides dont l'obésité. Le microbiote en particulier aurait un rôle dans les maladies inflammatoires et il y a de fait une inflammation, parfois très sévère, lors du Covid-19.

Au jour d'aujourd'hui cela reste un sujet de recherche et il n'y a aucune donnée scientifique pour incriminer le rôle d'une bactérie intestinale, quelle qu'elle soit, dans l'infection Covid-19.

Paris le 24.04.2020

**Dr. Thierry LEBLANC**