

JOURNÉE D'INFORMATION MÉDICALE ET D'ÉCHANGES

4 décembre 2021 (visioconférence)

Synthèse des interventions et des échanges

Animation : Dr Marie Robin, hématologue (hôpital Saint-Louis - Paris)

La sexualité après une allogreffe

D'après la présentation d'Orlane Lamarre – Infirmière Hématologie-Greffe de moelle (hôpital Saint-Louis – Paris)

Cette présentation sera axée sur la sexualité féminine.

Pour commencer, une phrase qui est le socle des questions de sexualité après une allogreffe : il n'y a pas de contre-indication aux contacts intimes et aux rapports sexuels après la greffe, mais il n'y a pas d'obligation non plus.

DIFFÉRENTS FACTEURS PERTURBANTS

Le parcours de soin des patients allogreffés est compliqué. Il commence par des traitements et cures en service d'hématologie avant la greffe (chimiothérapie, radiothérapie), avec des effets secondaires. Les visites sont limitées, et les contacts de proximité limités voire non autorisés.

Les consignes de sortie post-greffe ont pour but de minimiser le risque infectieux, mais entraînent parfois une difficulté à reprendre sa vie, y compris sa vie intime.

La greffe de moelle entraîne des facteurs perturbants pour la reprise d'une vie sexuelle :

- **Des modifications hormonales** induites par la chimiothérapie ou la radiothérapie faite en pré-greffe (le conditionnement) : baisse de la libido, bouffées de chaleur, sécheresse vaginale.
- **Des modifications physiques** liées à certains traitements : perte ou prise de poids (rétention d'eau), chute des cheveux (alopécie), perte musculaire.

- **Des modifications plus spécifiques** : inflammation de la muqueuse buccale ou vaginale, pouvant entraîner des douleurs lors des rapports.
- **Des modifications d'ordre psychologique** : bouleversements familiaux liés à la maladie, à l'hospitalisation ou à l'allogreffe, anxiété, dépression, crainte des contacts physiques accentuée par l'isolement lors de l'hospitalisation, modification de l'image corporelle.
- La réaction du greffon contre l'autre (GVH), avec des atteintes au niveau génital : sécheresse vaginale, modification de la couleur et de l'élasticité de la vulve, douleur, inflammation. Ces signes sont à surveiller, car ils nuisent à une vie sexuelle satisfaisante après la greffe.

LES RECOMMANDATIONS ACTUELLES

Différentes recommandations sont formulées en sortant de l'unité :

- Premièrement, la reprise de la vie sexuelle est dépendante de l'état physique et psychologique de la patiente.
- Le préservatif n'est pas nécessaire en cas de relation stable avec un seul partenaire, mais il est recommandé dans les autres cas.
- L'usage de lubrifiant (à base d'huile ou d'eau, mais sans parfum) est recommandé.
- Il n'y a aucune contre-indication lors des préliminaires : les contacts oraux-buccaux sont possibles.

Lors du suivi post-greffe, il faut faire part au médecin greffeur des différents symptômes physiques ou psychologiques.

Par ailleurs, un rendez-vous avec un gynécologue est prévu dans les 3 mois qui suivent la sortie du service, et il est possible de bénéficier de l'accompagnement d'un psychologue et/ou d'un sexologue, à l'hôpital ou au-dehors.

Un traitement local à base d'œstrogène est prescrit aux femmes après la sortie de l'aplasie, afin de restaurer la flore intime et d'éviter la réaction du greffon contre l'autre.

CONCLUSION

Les troubles d'ordre sexuel sont parfois négligés face à l'urgence des traitements, aux effets secondaires ou à la reprise de la vie. En connaître les symptômes est à la fois normal et important.

On peut avoir des difficultés à parler de la sexualité, par pudeur et/ou en raison d'un manque de formation du personnel médical. Pourtant la sexualité fait partie de la reprise de la vie et de l'intimité. Il faut en parler comme on parle du reste, sans tabous. Cela fait avancer le bien-être et le retour à la vie d'avant.

Dysfonction érectile chez le patient allogreffé : du diagnostic au traitement

D'après la présentation du Dr Anthony Giwerc – Urologue (hôpital Saint-Louis – Paris)

DYSFONCTION ÉRECTILE : GÉNÉRALITÉS

La dysfonction érectile est présente dans les textes depuis 2000 ans avant J.-C. C'est au XXe siècle que l'on s'est intéressé à la physiologie de l'érection et que l'on a donné une définition de la dysfonction érectile.

La dysfonction érectile est trop souvent assimilée à l'impuissance. En réalité, elle désigne l'incapacité, depuis au moins six mois, d'obtenir et/ou de maintenir une érection suffisante pour permettre une activité sexuelle.

Les problèmes érectiles toucheront un homme sur trois après 40 ans. Cela augmente considérablement avec l'âge, indépendamment de tout problème hématologique : 50 % à 75 % des hommes auront des problèmes de dysfonction érectile après 70 ans. Or, on estime que 70 % des couples ont encore une sexualité après 70 ans. Il est donc important de pouvoir consulter et d'en parler.

La dysfonction érectile peut être un symptôme sentinelle d'une maladie cardiaque. La consultation est donc primordiale : elle peut mettre en évidence des symptômes cardio-vasculaires passés inaperçus. Certaines pathologies majorent ces problèmes d'érection : l'hypertension, le diabète, le cholestérol et le tabac.

Enfin, la dysfonction érectile peut être un des effets secondaires de l'allogreffe et des traitements antérieurs :

- **Elle peut être due à un déficit androgénique** (diminution de la sécrétion de testostérone par les testicules) causé par la chimiothérapie et la radiothérapie.
- **Elle peut résulter de l'impact psychologique de l'allogreffe** (si le cerveau, qui contrôle l'érection, n'est pas en pleine capacité de pouvoir être excité à cause de la fatigue ou de l'altération de l'état général).
- **Dans tous les cas, il s'agit d'un problème multifactoriel.** Il faut donc s'intéresser aux traitements reçus avant la greffe (médicaments cardio-vasculaires notamment) et rechercher l'ensemble des comorbidités. Le plus important est de connaître la sexualité avant le problème hématologique : l'objectif est en effet de restaurer l'état antérieur, et non d'améliorer ce qui était déjà dégradé auparavant.

QUELQUES ÉLÉMENTS ANATOMIQUES

La verge renferme trois tuyaux : deux corps érectiles (éponges) qui se gorgent de sang au moment de l'érection, et l'urètre, qui se gorge également de sang mais qui sert à évacuer l'urine et le sperme.

L'érection est provoquée par une excitation (visuelle, auditive, olfactive, tactile, etc.). Cette excitation provoque l'envoi d'un message au cerveau, qui libère alors du monoxyde d'azote, un neuromédiateur permettant à la toute petite artère de la verge de s'ouvrir et de faire rentrer le sang. Pour que l'érection se produise, ce sang doit stagner : quand le corps érectile se gorge de sang, il appuie donc sur la veine et la comprime, ce qui empêche le sang de sortir et permet de maintenir l'érection. Quand le sang arrive au niveau des corps érectiles, leurs cellules sont à leur tour stimulées et produisent leur propre monoxyde d'azote pour auto-entretenir l'érection.

LES CAUSES PRINCIPALES DE LA DYSFONCTION ÉRECTILE

Le fonctionnement de l'érection peut être altéré par :

- **Ce qui s'est passé avant les traitements** : en consultation, on recherche donc les principaux facteurs de risque qui ont pu amener à une dégradation de la fonction érectile.
- **Le diabète** : le sucre se fixe sur les nerfs de l'érection, altérant la conduction nerveuse et la qualité de l'érection.

- **L'artérite et le cholestérol** qui entraînent une diminution de l'apport de sang dans la verge.
- **Les problèmes de prostate**, qui peuvent induire des compressions nerveuses.
- **Le testicule peut entraîner indirectement des problèmes d'érection** : s'il fabrique moins de testostérone, l'hormone mâle à l'origine de l'excitation, cela diminuera la libido, le désir, l'excitation.
- **Une montée de stress** (irruption des enfants dans la chambre, par exemple) libère des hormones (adrénaline, noradrénaline, épinéphrine) qui vont bloquer l'érection.

Dès l'instant où l'érection ne va pas marcher, une anxiété de performance va s'installer. Plus le cerveau est occupé à stresser, plus il libère de l'adrénaline, et moins il libère du monoxyde d'azote. Autrement dit, l'érection est un équilibre instable entre du stress et de l'excitation : trop de stress engendre une « panne », et trop d'excitation entraîne une éjaculation précoce.

Indépendamment des traitements reçus avant, pendant et après la greffe, il faudra rechercher tous les facteurs de risque pouvant interagir sur l'érection :

- Prise de médicaments hypertenseurs ou antidépresseurs
- Baisse de testostérone
- Problème de prostate
- Problème de cholestérol

Une fois ces facteurs identifiés, on pourra les corriger et si besoin proposer les traitements adaptés.

L'IMPORTANCE DE LA PAROLE

La consultation permet d'aborder de nombreuses questions. Ouvrir la porte de l'urologue et oser parler de sexualité, c'est déjà se traiter. Et plus on arrive à en parler librement devant du monde, plus on comprend qu'il s'agit de choses très simples.

La consultation permet tout d'abord de rappeler qu'il n'y a pas qu'une sexualité. La pénétration en fait partie, mais il y a d'autres manières pour un homme d'avoir un orgasme et de donner du plaisir. Il ne faut donc pas confondre dysfonction érectile avec trouble du désir, de la libido, trouble de l'éjaculation et trouble de l'orgasme. A ce titre, il faut préciser que l'éjaculation et l'orgasme sont deux événements concomitants mais complètement différents.

La consultation va notamment permettre de savoir :

- S'il y a persistance d'érections matinales et nocturnes.
- Comment était la sexualité auparavant.
- S'il y a une sexualité avec un seul ou plusieurs partenaires.
- Si la sexualité est hétérosexuelle et/ou homosexuelle.
- De quand date le dernier rapport ou la dernière tentative de rapport, si la verge était assez dure, et s'il a pu y avoir une pénétration, une éjaculation, un orgasme.
- S'il y a la possibilité de se masturber.
- Si l'on a déjà pris des médicaments ou consulté quelqu'un pour des problèmes érectiles.

L'EXAMEN CLINIQUE

Lors de l'examen clinique :

- On mesure la taille de la verge (moins on se sert de la verge, qui est une éponge, plus elle a tendance à rétrécir car elle est moins oxygénée, et moins le sang va affluer).
- On mesure la taille des testicules (la chimiothérapie et la radiothérapie peuvent générer un déficit androgénique qui entraîne une diminution de leur volume).
- On vérifie la sensibilité du périnée et celle du gland.
- On vérifie que le prépuce arrive à se décalotter.

Cet examen clinique permet de poser le diagnostic et de classer la dysfonction érectile entre peu sévère, moyenne et très sévère.

On effectue également un bilan biologique standard afin de rechercher d'éventuelles comorbidités (diabète, cholestérol), de vérifier qu'il n'y ait pas une baisse en testostérone, et de connaître le taux de PSA qui donne l'état de santé de la prostate.

LES TRAITEMENTS

La première chose à faire est de corriger des choses simples : il faut bien dormir, avoir une hygiène de vie saine, traiter l'hypertension artérielle, consulter le cardiologue pour améliorer les traitements, éviter de fumer (les cellules des corps érectiles sont très sensibles à l'exposition tabagique, qui peut provoquer l'impuissance).

Ceci fait, il existe de nombreux traitements facilitateurs de l'érection. Et ce qui est valable pour une personne ne l'est pas forcément une autre. Indépendamment de la restauration de la fonction érectile, le traitement doit correspondre à la vie de couple, à la sexualité et à l'état de santé du patient.

Les facilitateurs de l'érection

Ces médicaments à la demande sont les plus connus (**Viagra, Cialis, Lévitra, Spedra**). On vérifiera en consultation les éventuelles contre-indications avec d'autres traitements pris par le patient. Au moindre doute, un rendez-vous sera pris chez le cardiologue pour faire un test d'effort et vérifier que le Viagra ne risque pas d'entraîner de problèmes cardio-vasculaires.

On démarre d'emblée le traitement à la dose la plus forte, l'objectif étant de restaurer une fonction qui a été altérée. Le produit doit être essayé cinq à huit fois avant de déterminer s'il est efficace. Il peut y avoir des effets secondaires tels que des bouffées de chaleur, des migraines, des vertiges, des palpitations. Si ces effets secondaires sont trop nombreux, on adaptera la posologie.

Le comprimé doit être pris 1 à 2 heures avant le rapport sexuel. Sa durée d'action est variable : on appelle le Cialis « le médicament du vendredi soir », car pris à ce moment, il est en principe suffisant pour tout le week-end.

Ces traitements sont très intéressants. On peut les utiliser comme un outil de rééducation. Prendre du Cialis 5 mg quotidiennement (plutôt le soir pour éviter les effets secondaires) fait revenir les érections nocturnes et matinales, ce qui redonne de la confiance. Cette confiance permet de dire au cerveau que ça fonctionne et que l'on est content. Et si la dimension psychologique et cérébrale est apaisée, on n'aura plus forcément besoin de médicament à la demande.

Une femme ne doit pas se dire que si son conjoint prend du Viagra, c'est qu'elle ne l'excite plus. C'est bien l'excitation qui est à l'origine de l'érection, et le médicament va simplement permettre de maintenir et d'améliorer cette érection en favorisant la libération du monoxyde d'azote.

Le seul défaut de ces produits est de ne pas être remboursés par l'assurance maladie. Les prix sont très variables suivant les pharmacies : un comprimé peut coûter de 1 à 10 euros. Les génériques marchent aussi bien et sont moins chers.

Les traitements provocateurs de l'érection

Ces traitements sont utilisés en deuxième intention, quand les facilitateurs de l'érection ne suffisent pas. On recourt alors à des médicaments qui provoquent l'érection.

Le Vitaros (alprostadil) est prescrit sur ordonnance et partiellement pris en charge par la sécurité sociale. Il se conserve au frigidaire et doit donc être réchauffé entre les mains avant utilisation. Il se présente sous la forme de monodoses dont il faut faire tomber une goutte à l'intérieur du canal urinaire. Il faut ensuite presser la verge pendant 5 minutes pour faire pénétrer la crème. L'érection survient au bout d'une dizaine de minutes. Elle sera de qualité variable. On peut avoir une légère sensation de brûlure à l'intérieur de l'urètre.

L'Edex est un médicament assez extraordinaire, qui provoque en 5 minutes une érection d'une très bonne rigidité et de longue durée (plus d'une heure). Cela permet de retrouver une certaine spontanéité dans le rapport sexuel. Ce produit s'administre par injection sur un côté de la verge : il faut apprendre le geste en consultation. Une ampoule contient 4 doses : la première fois, on prend une dose, et si cela ne suffit pas on en prendra davantage la fois suivante (le contenu restant dans l'ampoule doit être jeté). L'Edex est pris en charge à 100 % par l'assurance maladie, mais il faut investir dans le stylo injecteur (70 euros). Ce médicament a peu de contre-indications et provoque peu de complications (léger hématome à l'endroit de l'injection, érection éventuellement douloureuse en raison de sa vigueur).

La testostérone

Pendant longtemps, surtout aux États-Unis, on a pensé qu'injecter de la testostérone pouvait favoriser l'excitation et donc améliorer l'érection. C'est le cas, mais uniquement si l'on a un déficit en testostérone. Il faut donc la doser en faisant une prise de sang. Les signes avant-coureurs d'un déficit en testostérone sont la fatigue, la prise du poids, de petites douleurs dans la poitrine, une perte de pilosité (barbe, poils pubiens...).

La testostérone peut être injectée en intramusculaire (entre 15 jours et un mois) par une infirmière. Elle existe aussi sous forme de gel (non remboursé) à appliquer tous les jours sur les deltoïdes et les épaules.

Des techniques alternatives

Si les médicaments n'ont pas assez d'effet, on peut recourir à d'autres techniques.

Le cockring est une bague à verge (20 euros en moyenne) que l'on enfile comme un préservatif, et que l'on serre très fort dès que l'érection est arrivée afin de faire un garrot autour de la verge. Ce système ne joue pas sur l'excitation : il permet juste de maintenir le sang dans la verge et de garder l'érection.

Le vacuum (pompe à dépression) est un tube qui permet de provoquer une érection mécanique par aspiration. On fait ensuite glisser un petit élastique sur la verge pour maintenir l'érection le temps du rapport sexuel. Il est préférable d'acheter le vacuum sur des sites spécialisés comme Bivéa Médical (200 à 300 euros). Il existe des modèles mécaniques et des modèles électriques.

Il y a quelques temps est arrivée sur le marché **une sonde d'échographie** permettant d'envoyer des ondes de choc basse fréquence sur la verge afin de régénérer le tissu érectile. Cela fonctionne uniquement pour les dysfonctions érectiles peu sévères. Plusieurs séances sont nécessaires, et le coût dépend de chaque urologue (en moyenne 900 euros pour une dizaine de séances). On ne l'utilise pas à l'hôpital Saint-Louis, mais quelques centres à Paris ont recours à ce dispositif.

On voit aussi se développer la **chirurgie vasculaire et endovasculaire** afin de redilater les vaisseaux à destination de la verge, mais cette technique n'a pas montré une efficacité majeure. L'intervention est pratiquée par un radiologue interventionnel ou par un chirurgien vasculaire.

Si ces solutions ne fonctionnent pas

En cas d'échec, on peut proposer un implant pénien (qui ne joue pas sur le plaisir, l'excitation ou l'orgasme). Il existe deux techniques.

La technique hydraulique permet de gonfler la verge à l'aide d'eau. Pour cela on place deux petits ballons dans la verge et une petite pompe à côté des testicules. Quand on pompe, la verge se gonfle d'eau pour simuler une

érection qui durera le temps souhaité (à l'exception du gland, qui restera mou). Cela demande une bonne dextérité. Extérieurement, cet implant est invisible. Il peut être utilisé pendant une vingtaine voire une trentaine d'années car il peut supporter 30 000 à 40 000 gonflages-dégonflages. Il peut être révisé ou changé en bloc opératoire.

La seconde technique consiste à placer des **implants flexibles** dans la verge. Celle-ci sera donc toujours en érection, et pourra simplement être pliée vers le haut ou vers le bas. Cela peut être un peu gênant si l'on porte un maillot de bain très moulant. En revanche, la verge sera toujours prête pour un rapport sexuel.

Ces solutions doivent être connues dès le début car elles permettent de restaurer la fonction érectile. Elles donnent plus de 98 % de satisfaction, et provoquent peu de complications (des infections dans moins de 1 % des cas). 10 % des patients n'utilisent jamais l'implant : cela leur permet de reconstruire leur schéma corporel, de se sentir de nouveau homme, et de savoir qu'ils peuvent avoir une érection quand ils le souhaitent.

Une question à aborder en couple

Les médicaments et autres techniques ne font pas des miracles. C'est le couple qui va permettre de restaurer la sexualité. Les patients devraient venir en couple lors de la consultation en urologie. Parler ensemble de la sexualité permet vraiment d'avancer. Il peut aussi être utile de consulter un sexologue.

CONCLUSION

Pousser la porte de l'urologue, oser parler de sexualité, c'est déjà se traiter à moitié voire aux trois quarts. Il ne faut pas avoir peur de se faire prescrire un médicament pro-érectile, c'est une aide. Il n'y a pas une cause et il n'y a pas un remède miracle. L'ensemble des traitements et solutions doit être présenté dès le début : l'idée est d'en faire des alliés de la sexualité. Il faut en discuter avant même les traitements de chimio ou hématologiques, et en rediscuter aussi souvent que nécessaire.

QUESTIONS-RÉPONSES

Y a-t-il des problèmes d'interaction médicamenteuse, notamment avec les (exemple : posaconazole) ?

Anthony Giwerc : La seule contre-indication formelle concerne la prise de dérivés nitrés (médicaments contre l'hypertension ou les coronaropathies). Il faut surtout vérifier la fonction rénale et la fonction hépatique pour éviter les surdosages.

Quand recommanderiez-vous de consulter ? Faut-il consulter son médecin généraliste, ou doit-on aller directement voir l'urologue ?

Anthony Giwerc : À Saint-Louis, on propose une consultation avant traitement dans le cas des cancers urologiques pouvant avoir un impact sur la sexualité. Il s'agit de présenter au patient tout ce qui est susceptible de se passer sur le long terme, et la manière dont on peut le traiter. Les médecins traitants savent faire ce bilan, et peuvent prescrire tous les médicaments qui traitent les problèmes d'érection. Il faut donc en parler à son médecin traitant ou à son hématologue. Nous avons vu qu'il n'y a pas beaucoup de contre-indications et que l'on peut les prescrire relativement en toute sécurité. La place de l'urologue peut être optionnelle, en deuxième intention, quand le premier médicament n'a pas marché, et qu'il faut passer à quelque chose de plus fort ou faire des cocktails de traitements. Il nous arrive en effet de faire des cocktails propres aux patients. C'est plutôt là que l'on aura notre place. Marie Robin : On pourrait se poser la question des consultations d'urologie systématique au même titre que pour les consultations gynécologiques ou fertilité des femmes, c'est un point de réflexion. .

Certains patients viennent-ils en consultation pour des questions relatives à la fertilité masculine ?

Anthony Giwerc : Tout à fait. Dans ce cas, on cherche d'abord à savoir comment était la fertilité antérieure, puis on prévient les patients du risque potentiel liés aux traitements.. C'est plus facile de préserver la fertilité chez l'homme que chez la femme, car il suffit de conserver du sperme en banque. Plusieurs CHU permettent de le faire. Si le recueil échoue ou que la qualité du sperme n'est pas bonne, on peut pratiquer (avant les chimiothérapies) une biopsie testiculaire : on ouvre le testicule et on prélève un petit morceau de pulpe testiculaire, ce qui permet de conserver les spermatozoïdes. On intervient en urgence, comme pour une appendicite ou quelque chose de plus grave, parce que le traitement ne peut pas être différé, et que la fertilité doit être préservée assez rapidement avant de mettre en route ce traitement.

Recommandez-vous que le couple soit présent lors de la consultation urologique ?

Anthony Giwerc : Le patient vient souvent seul à la première consultation. Je propose que le couple vienne ensemble lors de la deuxième consultation, pour mettre à plat tous les tabous sur les différents traitements, et préciser que c'est bien l'homme qui est à l'origine de sa sexualité, et qu'il ne va pas devenir une machine parce qu'il prend un traitement. Rien que cela permet de détendre les personnes. J'adapte mon discours pour expliquer les choses de la manière la plus simple possible. Une fois que j'ai vu le couple au moins une fois ensemble, je leur propose de discuter avec un sexologue.

Existe-t-il un traitement pour les rétrécissements testiculaires ?

Anthony Giwerc : Malheureusement non, une fois que le testicule est atrophié et diminué, on ne peut pas le regonfler pour qu'il retrouve un aspect esthétique normal.

A qui s'adresser quand on a été greffé, alors que peu d'urologues connaissent les spécificités de la greffe ?

Anthony Giwerc : En CHU, on fait aussi de la greffe rénale, donc on utilise certains médicaments qui ont à peu près les mêmes effets secondaires. Mais je pense que le médecin traitant a aussi sa place dès le début, car c'est souvent lui qui va initier le bilan et le premier traitement. Il nous permet de gagner du temps car il peut nous dire que tel médicament ne marche pas, qu'il y a un déficit en testostérone, etc.

Le Cialis peut-il provoquer des douleurs musculaires ?

Anthony Giwerc : Le Cialis marche bien, mais il a beaucoup d'effets secondaires, surtout le Cialis 20 mg. Mieux vaut prendre du 5 mg tous les soirs : il a moins d'effets secondaires, et l'érection n'est pas forcément moins bonne. Ce qui est vrai avec le Cialis ne l'est pas nécessairement avec le Spedra ou le Lévitra. Il faut essayer différents médicaments pour voir si les effets secondaires sont les mêmes ou non.

Orlane Lamarre : Je voudrais ajouter quelque chose par rapport au sexologue en pré-greffe. Je pense aussi que ce serait idéal, mais l'hôpital a ses manques et l'on ne peut rien y faire. Il faut donc penser, quand c'est possible, aux consultations en libéral avant ou après la greffe. Cela pourrait apporter un début de solution.

Anthony Giwerc : Grâce à la plateforme de prise de rendez-vous médicaux la plus connue en France, on a aujourd'hui la possibilité d'effectuer une première consultation en visio. Je le fais assez facilement car on a souvent des annulations, ce qui libère des créneaux pour des consultations. Le patient peut même consulter un spécialiste dans une autre région, avant un deuxième entretien en présentiel.

COVID-19 et allogreffe : le point sur les infections, les recommandations vaccinales et les traitements disponibles

D'après l'intervention du Dr Aliénor Xhaard – Hématologue (hôpital Saint-Louis – Paris)

IMPACT DU COVID-19 SUR L'ACTIVITÉ D'ALLOGREFFE EN FRANCE

Ces données 2020 sont issues de l'Agence de la biomédecine et de la base de données internationale ProMISe coordonnée par la Société Européenne de Greffe de moelle.

Nombre de nouveaux patients inscrits

En 2020, ce nombre n'était pas différent de celui des quatre années précédentes. Malgré le Covid-19, on a donc continué à inscrire nos patients pour des recherches de donneurs non-apparentés.

Données mensuelles

On note une nette diminution des inscriptions en avril et mai 2020 par rapport à l'année précédente, mais on a rattrapé le retard avec une hausse des inscriptions à partir de juin 2020, quand l'épidémie a été mieux contrôlée et que l'on a repris un peu plus d'activité.

Délai entre l'inscription du patient et le prélèvement du donneur

En 2020, pour les pathologies les plus fréquentes, le délai est globalement conservé (100 à 120 jours) par rapport à l'année précédente. Malgré le Covid-19, on n'a donc pas allongé le temps nécessaire au recrutement et au prélèvement d'un donneur non-apparenté, et le nombre total de greffes réalisées à partir de ce type de donneur est stable (1 000 environ) par rapport aux deux années précédentes.

Types de greffons

On observe une augmentation des greffons de cellules souches périphériques, une diminution des greffons de moelle osseuse (liée aux problèmes de transport et au fait qu'il a fallu congeler ces greffons), et une relative stabilité des greffons de sang placentaire. D'après une analyse complémentaire en cours sur la population pédiatrique, il semble y avoir une augmentation des greffes à partir de sang placentaire en pédiatrie.

Congélation des greffons

L'Agence de la biomédecine a recommandé dès mars 2020 de congeler les greffons, afin d'être assuré d'avoir le greffon au moment de commencer le conditionnement du patient, en raison à la fois des problèmes liés au risque de Covid-19 chez le donneur, et des problèmes de transport (il y avait une diminution des transports internationaux et l'on ne voulait pas perdre un greffon pour cette raison). En 2015-2019, on congelait 4 % des greffons, en 2020 on en a congelé 52 %. Il y en a donc 48 % qui ont été injectés à l'état frais. Sur les 485 greffons congelés, on en a décongelé 480 (99 %) de façon totale ou partielle. Les 5 greffons restants n'ont donc pas été décongelés ni greffés (3 pour cause de décès, 2 pour cause de rechute) : ce sont en quelque sorte des greffons perdus. Mais 1 %, c'est très peu. Cela veut dire que l'on a plutôt bien géré l'organisation de la greffe avec congélation et décongélation du greffon

Activité annuelle d'allogreffe

On ne remarque pas de diminution significative de l'activité d'allogreffe entre 2018 et 2020. Mais si l'on regarde l'activité par trimestre, on note une diminution sur les deux premiers trimestres de 2020, et une augmentation compensatoire sur les deux trimestres suivants. L'année totale n'est pas donc pas significativement différente des années précédentes. On a rééquilibré en travaillant plus à partir du troisième trimestre. Quand on regarde

l'activité mensuelle, on voit très bien l'effet de la première vague, avec une diminution de l'activité en mars, avril et mai, puis une augmentation compensatoire en juin et juillet. On voit aussi l'effet de la deuxième vague en novembre, même s'il est moins marqué.

Une enquête réalisée en 2020 auprès de 22 centres d'allogreffe de la SFGM-TC, pour connaître l'impact de la première vague de Covid-19 sur l'activité d'allogreffe, a révélé que 133 allogreffes avaient été décalées, soit une diminution d'activité de 16 %. Sur ces 133 greffes décalées, 113 ont été finalement réalisées, soit 85 %. Le délai médian de report a été de 52 jours, avec des extrêmes allant de 3 à quasiment 300 jours. Ces greffes ont donc été décalées de deux mois environ, en moyenne.

On a été amené à changer de donneur dans 25 % des cas. Un peu moins d'un changement sur deux était lié au Covid-19. On a dû par exemple renoncer à un donneur américain car les coursiers ne pouvaient plus aller chercher le greffon aux États-Unis. On s'est donc tourné vers un donneur européen. 40 % des changements étaient liés au donneur, suite à la découverte d'un problème lors du bilan pré-don ou pour une cause inconnue. Dans 11 % des cas, on a dû passer d'un donneur familial vivant à l'étranger à un donneur non-apparenté à cause de la fermeture des frontières. Dans un seul cas, on a eu affaire à une infection par le SARS-CoV-2 chez un donneur.

Concernant les 15 % de greffes décalées et non réalisées : il ne s'agit pas de greffons qui ont été perdus, mais de projets de greffe qui ont été annulés à cause du Covid-19. Dans un tiers des cas, on ne sait pas pourquoi. Dans 30 % des cas, on a dû arrêter le programme à cause du Covid-19, puis le patient a rechuté et l'on n'a pas pu procéder à la greffe. Dans 20 % des cas, on a pensé que la greffe n'était pas si urgente et on a décidé de la décaler (et aucune date de greffe n'avait encore été fixée au moment de l'enquête). Dans 10 % des cas, le patient était en rémission et le projet de greffe a été abandonné. Enfin, dans un cas, le patient est décédé du Covid-19.

COVID-19 ET ALLOGREFFES EN FRANCE

Ces données sont tirées d'une étude de la SFGM-TC.

Impact du Covid-19 sur les patients allogreffés

Dès le début de l'épidémie, on s'est intéressé à l'impact des infections au SARS-CoV-2 sur les patients allogreffés. On sait que, chez ces patients, les infections à virus respiratoire communautaire sont associées à une morbidité et une mortalité élevées. On a identifié assez rapidement les facteurs de risque de sévérité et de mortalité du Covid-19 dans la population générale : l'âge, le diabète, l'obésité, l'hypertension artérielle, le cancer, et toutes les pathologies chroniques, cardiovasculaires, pulmonaires, hépatiques, etc.

Les objectifs de cette étude étaient de décrire les cas de Covid-19 chez les patients allogreffés, d'essayer d'identifier les facteurs de risque de sévérité et de mortalité (trouve-t-on les mêmes facteurs de risque que dans la population générale ? y a-t-il des facteurs spécifiques à la population des patients allogreffés ?) et de comparer les données des différentes vagues épidémiques.

On a réalisé une collection prospective de l'identité des patients infectés par le SARS-CoV-2, avec comme critère d'inclusion, lors de la première vague, le fait d'avoir une PCR naso-pharyngée. Pour la deuxième vague, on pouvait inclure les patients diagnostiqués par test antigénique. On a aussi inclus quelques patients qui avaient une sérologie positive avec des signes cliniques et un contexte évocateur, sans avoir eu de PCR ni de test antigénique. Par exemple, si le conjoint d'un patient avait été diagnostiqué positif au SARS-CoV-2, et que le patient avait les mêmes symptômes mais n'avait pas fait de test antigénique ou PCR, et qu'il avait une sérologie positive, on pouvait l'inclure dans notre étude. On a collecté les données cliniques et biologiques, et on a défini les formes sévères comme correspondant aux patients transférés en réanimation ou décédés des suites du Covid-19.

Données de la première vague

Ces données ont été publiées en 2021 dans le *British Journal of Hematology*. 25 centres ont participé à l'étude. Dans 14 d'entre eux, 54 patients au total ont été diagnostiqués avec une infection par le SARS-CoV-2. Tous les diagnostics ont été portés entre mars et mai 2020. On a calculé une incidence de 0,4 %, moins élevée que ce qu'on pouvait craindre, avec une médiane de 2,5 cas et des extrêmes allant de 1 à 9 cas par centre. 44 % des cas ont été diagnostiqués en Ile-de-France et un tiers dans le Grand Est, ce qui reflète ce que l'on a constaté dans la population générale au moment de la première vague. Le diagnostic de SARS-CoV-2 a été porté en médiane 1,3 ans après l'allogreffe, avec des extrêmes allant de 11 jours à 19 ans.

Dans cette population de 54 patients, l'âge médian était de 57 ans, avec des extrêmes de 5 et de 80 ans. 5 % des patients avaient moins de 15 ans. 89 % étaient symptomatiques. Les symptômes les plus fréquents étaient la fièvre, des signes de pneumopathie (toux et dyspnée) dans 63 % des cas, des signes respiratoires hauts (rhinorrhée, odynophagie ou rhume) dans 44 % des cas, et des signes digestifs (18 % des cas). Les deux tiers des patients recevaient un traitement immunosuppresseur.

Sur ces 54 patients, 13 ont été transférés en réanimation et 5 d'entre eux sont décédés. Sur les 41 qui n'ont pas été transférés en réanimation, 8 sont décédés. On dénombre donc au total 21 formes sévères, soit 40 % des cas.

Concernant la répartition des formes sévères par rapport au temps passé depuis l'allogreffe : on voit que chez les patients diagnostiqués avant 18 mois post-greffe, 50 % ont eu une forme sévère, contre 17 % seulement chez les patients diagnostiqués après 18 mois post-greffe. On a donc l'impression que les patients diagnostiqués plus longtemps après la greffe ont généralement des formes moins sévères.

Concernant la répartition des cas selon la sévérité du Covid-19 et le traitement immunosuppresseur : 80 % des patients atteints d'une forme sévère recevaient un traitement immunosuppresseur, alors qu'ils n'étaient que 50% pour les formes non sévères.

Concernant les caractéristiques hématologiques : on ne voit pas de différences entre formes sévères et formes non sévères de Covid-19. On voit que les patients atteints d'une forme sévère ont globalement été diagnostiqués de façon plus précoce après la greffe (moins d'un an). Ils avaient tous des symptômes au diagnostic. 80 % avaient des comorbidités, et 80 % également recevaient un traitement immunosuppresseur. La moitié de ces patients avaient une co-infection, 100 % recevaient de l'oxygène, et ils étaient plus souvent thrombopéniques que les patients moins sévères.

En conclusion, on observe dans cette population une mortalité de 25 %, qui semble identique à celle rapportée chez les patients d'onco- et d'hématologie non-allogreffés – à la différence que les patients allogreffés étaient globalement plus jeunes que ces derniers. Mais ce ne sont pas des études comparatives, et elles concernent des populations un peu différentes.

Facteurs de risque de sévérité et de mortalité

Ceux-ci ne sont pas liés à l'hémopathie ni à l'allogreffe. On n'observe pas d'impact des facteurs de risque identifiés dans la population générale, hormis celui de l'âge.

Concernant le traitement immunosuppresseur : on ne sait pas très bien s'il s'agit d'un facteur de risque ou d'un facteur protecteur. C'est probablement un peu des deux : c'est un facteur de risque dans la mesure où il diminue la capacité des patients à se défendre contre les infections, mais on sait qu'une partie de l'aggravation des cas de Covid-19 est due à une sur-réponse inflammatoire : on peut donc supposer que le traitement immunosuppresseur protège contre ce risque inflammatoire et évite l'emballement de la réponse immunitaire.

Il faut également souligner que l'on a observé assez peu de cas par rapport à ce que l'on craignait. On pense que c'est en partie lié à l'éducation des patients allogreffés, qui respectaient déjà les consignes d'isolement, de distanciation physique, de port du masque et de lavage des mains depuis leur greffe, afin de se protéger des infections respiratoires. Cela a sans doute été un facteur protecteur majeur contre les risques de contamination par le SARS-CoV-2.

Éléments concernant les vagues suivantes

L'épidémie se prolongeant, on a poursuivi le recueil des cas. On a dénombré 225 cas de Covid-19 (dont une grosse moitié d'hommes) chez les patients allogreffés entre mars 2020 et juin 2021. La répartition des hémopathies correspond à peu près à ce que l'on observe dans une population globale de greffés : environ 50 % de leucémies aiguës, 13 % de myélodysplasies et 10 % d'hémopathies non malignes. Même chose concernant les conditionnements, la source des cellules, le type de donneur. En gros, c'est le reflet d'une population classique de greffés.

Concernant l'origine des patients : la moitié vient d'Ile-de-France, et 25 % sont originaires du Sud. La région Grand Est, très représentée lors de la première vague, n'est plus prédominante. L'âge médian est de 54 ans, et 3 % des patients ont moins de 15 ans.

Le délai médian depuis la greffe s'est un peu allongé par rapport à la première vague : il est de 4 ans environ.

Enfin, 90 % des patients sont symptomatiques, avec majoritairement les mêmes symptômes: fièvre, toux, dyspnée, signes ORL, et un petit tiers de signes digestifs.

La moitié des patients recevaient un traitement immunosuppresseur, et 7 % environ ont une co-infection.

De 67 patients avec 36 % de formes sévères lors de la première vague, on est passé à 158 patients et seulement 20 % de formes sévères lors des deuxième et troisième vagues, entre août 2020 et juin 2021. Cette différence significative peut s'expliquer par le fait que le nombre de dépistages a augmenté, permettant de détecter davantage de formes moins sévères et moins symptomatiques : on a augmenté le dénominateur des formes peu sévères, ce qui explique pourquoi on a eu moins de formes sévères. Cette différence entre les deux vagues est peut-être aussi à mettre sur le compte des traitements et/ou de la vaccination.

Comparaison des cas de COVID-19 chez els patients allogreffé et dans la population générale

Durant la première vague, on ne fait pas beaucoup de tests PCR dans la population générale : ceux-ci ne sont alors pas très répandus, et il n'y a pas encore de tests antigéniques. On a donc l'impression qu'il n'y a pas beaucoup de cas de Covid-19, alors qu'en réalité ils sont très nombreux.

Il y a un sur-diagnostic chez les patients allogreffés, car dans leur cas le diagnostic se fait à l'hôpital, dans un contexte de soins qui facilite l'accès aux tests. A l'inverse, la population générale est sous-diagnostiquée lors de la première vague.

En juillet 2020, on ne constate aucun cas de Covid-19 chez les patients allogreffés, mais dès l'été 2020 on voit monter la deuxième vague : on assiste à une augmentation des cas dans la population allogreffée comme dans la population générale. Cette deuxième vague atteint son pic en octobre 2020, diminue au début de l'hiver puis remonte en janvier 2021. C'est là qu'on observe un décrochage : entre janvier et avril (troisième vague), on voit une augmentation des cas dans la population générale et une diminution chez les patients allogreffés, probablement grâce à la vaccination dont ils ont pu bénéficier très tôt, dès le début du mois de janvier. En février et mars 2021, on commence à voir l'effet protecteur de la vaccination chez les personnes allogreffées, puis dans la population générale.

EFFETS DE LA VACCINATION

L'une des premières études publiées sur l'effet du vaccin Pfizer dans la population générale a conclu à une efficacité de 95 % dans la prévention des formes symptomatiques et asymptomatiques de Covid-19. Avec la vaccination, on constate une diminution importante du risque d'infection et, en cas d'infection, une diminution de la sévérité du Covid-19 et de la mortalité liée à ce virus. La publication des résultats du vaccin Moderna a révélé une efficacité similaire (93 %). Ces deux études ont porté sur 15 000 à 20 000 patients par bras : on peut donc dire qu'elles sont énormes, bien plus importantes que ce que l'on fait pour tous les autres vaccins.

Les données en population général publiées par Israël, un des premiers pays à avoir vacciné sa population, montrent que l'efficacité de la vaccination est confirmée en vie réelle : diminution des infections documentées,

des infections symptomatiques, des formes sévères du Covid-19, ainsi que des hospitalisations et des décès liés au virus.

La grande majorité des patients allogreffés ont reçu un vaccin à ARN messenger. Toutes les études publiées à ce sujet en national ou international rapportent une réponse vaccinale sérologique de 70 à 80 % après deux doses, ce qui est très bien. On craignait que ce soit beaucoup moins à cause de l'immunosuppression post-greffe.

Ces études permettent d'identifier des facteurs prédictifs de réponses :

- **La lymphopénie** : moins vous avez de lymphocytes, plus il y a de risques de ne pas développer une réponse sérologique suite à la vaccination.
- **Le délai post-allogreffe** : plus le temps écoulé depuis la greffe est long, plus il y a de chances de répondre au vaccin, parce que l'immunité a eu plus de temps pour se reconstruire.
- **Le traitement immunosuppresseur** : si vous n'avez pas de traitement immunosuppresseur, votre système immunitaire est moins capable de monter une réponse a-post-vaccinale.

Nombre de doses recommandé

Initialement on recommandait deux doses, mais on a suggéré assez vite d'en faire trois en raison d'une amélioration significative de la réponse sérologique : +40 %, d'après une étude réalisée sur les patients de l'hôpital Henri-Mondor. Le titre des anticorps un mois après la troisième dose montre une augmentation significative de cette réponse chez une grande majorité des patients.

La SFGM-TC, qui a fait la même étude sur quasiment 700 patients, donne un taux de 80 % de réponse sérologique après deux doses et, pour les 20 % de patients ayant une réponse nulle ou faible à ce stade, un taux de 63 % de séroconversion après la troisième dose. Cette troisième injection permet donc de rattraper deux tiers des patients qui n'avaient pas répondu ou avaient répondu insuffisamment à la deuxième dose.

Pour toutes ces raisons, les recommandations du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale, reprises par la SFGM-TC, sont les suivantes :

Pour la primo-vaccination contre le SARS-CoV-2 : deux doses de vaccin à ARN messenger espacées d'un mois. Faire une sérologie quantitative anti-S un mois après la deuxième dose. Le Conseil d'orientation recommande la troisième dose mais souligne que certains patients, ayant développé une réponse sérologique optimale après deux doses, n'en ont pas besoin. En cas de réponse nulle ou faible, on peut compléter la primo-vaccination par une troisième voire une quatrième dose, en respectant un délai d'un mois environ après chaque dose. En résumé, certains patients, ayant un système immunitaire plus faible, mettent un peu plus de temps à réagir. Ceux-là auront peut-être besoin de trois ou quatre doses pour monter une réponse anticorps, alors que d'autres patients moins immunodéprimés auront seulement besoin de deux doses.

L'OMS définit comme « réponses négatives » les réponses sérologiques anti-S inférieures à 30 BAU/ml. Le BAU/ml est une unité standardisée qui permet de comparer les réponses anticorps en fonction des différents kits sérologiques. Entre 30 et 250 BAU/ml, on considère que la réponse est faible ; au-dessus de 250 BAU/ml, on estime pour le moment qu'elle est capable d'apporter une protection.

Il est conseillé de faire un rappel vaccinal au moins trois mois après la primo-vaccination. Le Conseil d'orientation préconise une sérologie anti-S quantitative deux à quatre semaines après ce rappel, ainsi qu'une surveillance sérologique.

Pour le moment, que ce soit pour la population générale ou pour les greffés, on ignore s'il faudra d'autres rappels, à quelle fréquence, etc.

LES TRAITEMENTS DISPONIBLES

Différents traitements ont été testés et utilisés (ou abandonnés) depuis l'apparition du Covid-19.

- **L'oxygène**, s'il y a une atteinte pulmonaire sévère.

- **Les corticoïdes** : ils ont été utilisés assez rapidement lors de la première vague, et surtout lors de la deuxième. On a démontré l'effet bénéfique de la corticothérapie, en particulier de la dexaméthasone, en cas de nécessité d'oxygène. Ce traitement va freiner la sur-réaction inflammatoire, et diminuer l'emballement du système immunitaire qui est délétère dans l'infection par le Covid-19.
- **L'anticoagulation préventive** : lors d'une hospitalisation, en cas d'oxygène haut débit et d'antécédent de maladie thromboembolique, on peut discuter une anticoagulation intermédiaire voire curative (il y a dans la population générale un sur-risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire lié à l'hyper-inflammation).
- **Le plasma à usage thérapeutique** : il s'agit de plasma de patients infectés ayant développé des anticorps contre le SARS-CoV-2 qu'on peut transfuser à des patients n'ayant pas la capacité de développer une réponse anticorps. Cette thérapie a fait partie des premiers traitements disponibles, à la fin de la première vague. Plusieurs études, qui ne sont pas tout à fait comparables, montrent qu'elle n'a pas d'impact sur la mortalité globale. Par contre, si l'on se concentre sur la population atteinte de lymphopénie B (les cellules B étant les cellules qui produisent les anticorps) et que l'on utilise du plasma à haut titre d'anticorps (certains patients produisant beaucoup plus d'anticorps que d'autres), on observe bel et bien un effet de ce plasma. Pour le moment, le plasma n'est disponible que dans le cadre d'essais thérapeutiques ou en autorisation temporaire d'utilisation, après des discussions dans des réunions nationales de concertation pluridisciplinaire.
- **Les anticorps monoclonaux** : fabriqués en laboratoire, ils ont rapidement remplacé le plasma à usage thérapeutique. On a découvert que la combinaison Bamlanivimab / Etesevimab permettait de diminuer la quantité de virus et de réduire le risque d'hospitalisation. Mais lorsque le variant Delta a remplacé l'Alpha, le Bamlanivimab a perdu son efficacité. Il n'est donc plus recommandé ni utilisé.
- **Un autre cocktail d'anticorps** : le Casirivimab / Imdevimab, commercialisé par Roche et Regeneron sous le nom de Ronapreve. Ce traitement a été utilisé dans une étude britannique qui a comparé ses effets à ceux du traitement standard. Quand on l'a testé sur les patients capables de produire des anticorps, on n'a pas vu de différence, mais quand on l'a administré aux patients séronégatifs (qui n'ont pas cette capacité de produire des anticorps), on a constaté une diminution de la mortalité. L'association Casirivimab / Imdevimab a également été utilisée en prophylaxie post-exposition, c'est-à-dire en prévention après un contact avec une personne infectée. Ce traitement a permis une diminution de 80 % du risque d'infection symptomatique ou asymptomatique et, chez les patients qui développaient malgré tout des symptômes, une réduction de la durée de ceux-ci, ainsi qu'une diminution du pic de charge virale. Le Ronapreve est disponible depuis août 2021, sous la forme d'une autorisation temporaire d'utilisation après avis de l'ANSM. Il est administré en intraveineuse ou en sous-cutané. Les indications sont en curatif chez les patients à risque élevé d'évolution vers une forme grave de Covid-19 – c'est-à-dire les patients qui ont eu une PCR positive, qui sont à moins de cinq jours du début des symptômes, et qui n'ont pas la capacité de produire des anticorps contre le Covid-19. Le Ronapreve est également autorisé en prophylaxie post-exposition chez les patients immunodéprimés, non-répondeurs ou faible répondeurs à la vaccination, ainsi qu'en prophylaxie pré-exposition chez les patients immunodéprimés non-répondeurs à la vaccination. L'ANSM et le Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale ne sont pas tout à fait d'accord sur le seuil de non-réponse. Pour le moment, l'ANSM recommande d'administrer ce traitement toutes les 4 semaines dès lors qu'il existe un risque d'être exposé au SARS-CoV-2. Des études sont en cours pour déterminer s'il y aurait une possibilité d'allonger ce délai.

Il existe également des traitements antiviraux. Ils sont administrés par voie orale et doivent être pris dans les cinq jours suivant le début des symptômes. Deux antiviraux sont actuellement disponibles :

- **Le Molnupiravir**, commercialisé par le laboratoire Merck : il interfère avec la réplication du génome viral. D'après une étude versus placebo, il permettrait une diminution de 50 % du risque d'hospitalisation et de décès.
- **Le Ritonavir**, commercialisé par Pfizer sous le nom de Paxlovid : il s'agit d'un inhibiteur de protéase déjà connu, utilisé contre le VIH, qui empêche le virus de découper ses protéines en petits morceaux et de former

des particules virales. Une étude versus placebo montre qu'il pourrait entraîner une diminution de 90 % du risque d'hospitalisation et de décès.

Ces deux essais cliniques sont différents. On ne peut pas dire que le Molnupiravir soit moins efficace que le Paxlovid : ce n'est pas la même façon de faire et l'on ne peut pas comparer les deux valeurs d'efficacité, mais a priori tous deux semblent diminuer le risque d'hospitalisation ou de décès.

En revanche, si l'on utilise ces médicaments en monothérapie, on risque de voir apparaître des résistances. La question qui se pose est de savoir s'il est possible de les utiliser en combinaison ou en combinaison avec des anticorps. Pour le moment, ce type de traitement n'est pas encore disponible, on en est encore au stade des analyses intérimaires d'essais cliniques.

CONCLUSION

J'insiste sur l'importance du *cocooning*. La meilleure façon de ne pas faire de forme grave de Covid-19, c'est de ne pas être infecté par le SARS-CoV-2. Il est donc très important de respecter les gestes barrières au maximum, de diminuer le risque d'exposition au virus (et donc de ne pas fréquenter les lieux avec beaucoup de public), de porter le masque, de se laver les mains et d'éviter les contacts avec les personnes malades.

J'insiste aussi sur la vaccination du patient et de son entourage. Il est important que les gens qui cohabitent avec un patient, ou qui le fréquentent régulièrement, se fassent vacciner, pour éviter de l'exposer à une contamination.

Finalement, l'incidence du Covid-19 sur la population allogreffée a été beaucoup plus faible que ce qu'on avait craint quand on a vu l'augmentation importante des cas à la première vague. C'est probablement dû au respect des gestes barrières par les patients. On sait que c'est long, cette épidémie dure depuis quasiment deux ans, mais il est primordial d'éviter autant que possible de s'exposer au risque de contamination.

Pour terminer, je veux remercier tous les participants qui ont rapporté des cas de Covid-19 et toutes les personnes qui m'ont aidé pour l'analyse scientifique et statistique des données de la SFGM-TC et de l'Agence de la biomédecine.

QUESTIONS-RÉPONSES

Concernant la vaccination, les patients qui ont déjà reçu un schéma initial de 2 ou de 3 injections doivent-ils faire leur 3^e ou leur 4^e injection ?

Aliénor Xhaard : Tout dépend de votre situation. Si vous avez eu 2 doses avec une bonne réponse sérologique, il y a une indication à avoir une dose de rappel dans les 3 à 5 mois après votre vaccination. Si vous avez eu besoin de 3 doses pour votre schéma initial, avec une bonne réponse sérologique, il y a une indication à un vaccin de rappel, qui sera donc pour vous la 4^e dose, à partir de 3 mois post-vaccination initiale. Si vous avez eu besoin de 4 doses initiales et que vous avez eu suite une bonne réponse sérologique, vous allez faire un vaccin de rappel qui sera votre 5^e dose. Ce qui est sûr, c'est qu'il vous faut un schéma de primo-vaccination (2, 3 ou 4 doses, on ne va pas au-delà pour le moment) avec une réponse sérologique + une injection de rappel (qui sera donc votre dose +1) dans les 3 à 5 mois après la fin de votre schéma de primo-vaccination. Si vous avez été vacciné initialement entre janvier et mars et que vous n'avez pas encore eu votre dose de rappel, faites-la dès que possible. Si vous avez été vacciné un peu plus tard, le rappel est indiqué à partir de 3 mois post-fin de primo-vaccination.

Marie Robin : Ce qui est compliqué, c'est que les recommandations et les consignes évoluent au cours du temps. Ce qu'on vous a dit au mois de janvier est différent de ce qu'on vous a dit au mois de mars, de ce qu'on vous a dit au mois de juin, et de ce qu'on vous dit aujourd'hui. Ça rend les choses un peu confuses. Ce qui est vrai, comme l'a dit Aliénor, c'est qu'il y a le schéma d'induction (2, 3 ou 4 doses), et puis le rappel 3 à 5 mois

après (pour tous les greffés et pour toute la population).

Qu'en est-il du patient qui a reçu son schéma vaccinal avant la greffe ?

Aliénor Xhaard : Il est recommandé de refaire le schéma vaccinal post-greffe – de la même façon que l'on vous revaccine contre le pneumocoque, DTP, haemophilus, coqueluche, hépatite B. Quand on fait la greffe, on remet votre immunité à zéro et il faut vous revacciner. Si vous avez été vacciné contre le Covid avant la greffe, on vous revaccinera contre le Covid, en débutant à partir de 3 mois post-greffe, comme c'est recommandé actuellement. Vous aurez de nouveau 2, 3 ou 4 doses, en fonction de votre état immunitaire et de votre capacité à répondre à ce vaccin.

Quel est le seuil protecteur d'anticorps ?

Aliénor Xhaard : C'est compliqué. On définit comme des bons répondeurs les gens qui ont un taux d'IgG (immunoglobuline G) anti-S supérieur à 260 BAU/ml. Tous les vaccins permettent de produire des anticorps contre la protéine S, qui est une des protéines de surface du SARS-CoV-2, qui lui permet de rentrer dans les cellules. Pour le moment, tous les vaccins, quelle que soit leur technologie, ARN messenger ou pas, vous amènent à produire des anticorps anti-S. C'est pour ça que l'efficacité de la vaccination se mesure sur le taux d'anticorps anti-S. Et l'OMS, en regardant les études, a défini le seuil bon répondeur comme étant supérieur à 260 BAU/ml (il s'agit de l'unité standardisée dans laquelle est exprimée votre sérologie, où que vous la fassiez dans le monde). Si vous êtes à moins de 260 BAU/ml, vous êtes en-dessous du seuil considéré comme protecteur. Mais le vaccin stimule aussi par exemple les lymphocytes T, et ça, on ne le mesure pas avec la sérologie.

Marie Robin : Si vous avez une sérologie qui date et qui n'est pas exprimée en BAU, on ne saura pas quoi en faire. Le mieux est donc d'avoir une sérologie récente exprimée en BAU. Celle-ci doit être supérieure à 260 pour être protégé. Mais on n'est jamais protégé à 100 % : même en cas de sérologie positive, on peut quand même faire un Covid-19, mais ce ne devrait pas être une forme sévère.

Le Ronapreve peut-il être prescrit par le médecin traitant ?

Aliénor Xhaard : Non, la prescription ne peut être initiée qu'à l'hôpital, après avoir fait la demande d'autorisation temporaire d'utilisation sur le site de l'ANSM, et la première injection sera aussi faite à l'hôpital. Les injections suivantes pourront être faites en hospitalisation à domicile – ça dépend des centres, des systèmes, etc.

Qu'est-ce que la greffe haplo-identique ?

Aliénor Xhaard : Il s'agit d'une greffe faite à partir de quelqu'un de votre famille (un parent, un enfant, un frère ou une sœur) qui n'a en commun avec vous qu'un seul HLA (soit une moitié de compatibilité). Ces greffes dans lesquelles il y a 50 % de compatibilité HLA ont été développées depuis une quinzaine d'années, avec des techniques de prévention de la réaction du greffon contre l'autre un peu différentes de ce que l'on fait de façon classique.

Lorsque l'on est greffé, est-on immunodéprimé à vie ? Les consignes qui s'appliquent aux greffés concernent-elles les personnes greffées il y a 30 ans ou 20 ans ?

Aliénor Xhaard : On ne sait pas exactement. On a des moyens indirects d'évaluer l'immunité : le taux de lymphocytes, le taux d'anticorps, le dosage des populations de lymphocytes (les lymphocytes T qui défendent contre l'infection, les lymphocytes B qui produisent les anticorps). On peut aussi observer la réponse aux

vaccins (SARS-CoV-2, pneumocoque, DTP, etc.). Ensuite, il y a la vraie vie : vous pouvez avoir un taux d'anticorps ou de lymphocytes assez bas et ne jamais vous infecter, et à l'inverse avoir un bon taux de lymphocytes et faire des infections à répétition. Ce que l'on sait, c'est que si vous êtes très loin de la greffe, que vous n'avez plus de traitement immunosuppresseur et que vous ne faites pas d'infections à répétition, vous avez probablement une immunité proche de celle de la population générale. Mais la greffe a peut-être quand même fragilisé votre immunité. Vous devriez donc rester plus vigilant que la population générale. C'est de l'ordre du principe de précaution.

Faut-il faire un test sérologique à chaque vaccination ?

Aliénor Xhaard : Pour le moment, le Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale recommande de faire un test sérologique après la deuxième dose : en cas de bonne réponse, vous n'aurez pas besoin d'une troisième dose. Idem après la troisième et éventuellement la quatrième dose. Ça permet d'estimer l'efficacité de la primo-vaccination.

En revanche il n'est pas nécessaire de faire un test sérologique avant le vaccin de rappel. Le rappel est recommandé pour tout le monde, que ce soient les greffés ou la population générale, à cause de la diminution « naturelle » du taux d'anticorps. L'injection de rappel doit être faite à partir de 3 mois après la primo-vaccination pour les greffés (5 mois pour la population générale). Pour l'instant, le Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale recommande de faire une sérologie post-rappel pour en estimer l'efficacité, et éventuellement de donner du Ronapreve si la sérologie est basse.

Il est recommandé de faire une surveillance sérologique régulière – mais encore une fois, personne ne sait ce qui va se passer dans 3 mois, dans 6 mois, dans 9 mois, et s'il y aura besoin d'un rappel vaccinal. Avec le temps qui passe, on aura probablement une idée de l'évolution de l'immunité, et les recommandations évolueront aussi.

Marie Robin : Dans tous les cas, il faut vous référer à votre hématologue car il y a plusieurs stratégies possibles selon que vous êtes bon répondeur ou faiblement répondeur : soit on revaccine, soit on vous donne directement un anticorps. Ça va dépendre de différents paramètres.

Faut-il faire vacciner les enfants de moins de 12 ans de son domicile ?

Aliénor Xhaard : Ça n'engage que moi, mais je pense que c'est mieux. Moins vous, patient allogreffé, allez être exposé au SARS-CoV-2, moins vous aurez de risque d'être infecté et de développer une forme sévère. Donc je pense que si vous avez des enfants à domicile ou que vous en voyez régulièrement, c'est bien de les faire vacciner. L'Agence européenne du médicament a également donné son autorisation pour la vaccination des enfants. Je pense que c'est bien de le faire pour diminuer le risque d'exposition au SARS-CoV-2.

Si le conjoint ou enfants sont positifs au domicile, faut-il fuir la maison ?

Aliénor Xhaard : Il faut s'isoler ! L'idée, c'est d'arrêter les contacts dès que l'on sait que la personne est symptomatique ou contact ou porteuse, pendant au moins 10 jours voire un peu plus. Si vous avez la possibilité d'aller ailleurs, c'est plus raisonnable. Si vous n'en avez pas la possibilité, il y a des recommandations sur le site de la sécurité sociale : porter un masque (un FFP 2 si possible), isoler dans une chambre la personne positive, ou vous isoler dans votre chambre si toute la famille est positive sauf vous, ne pas prendre ses repas ensemble, bien aérer le domicile pour renouveler l'air, bien se laver les mains, et puis faire une PCR régulière. Si vous avez été en contact avec une personne positive, vous devez prévenir votre hématologue pour que l'on vous fasse une sérologie et que l'on voie s'il y a une indication à vous donner du Ronapreve en post-exposition ou en pré-exposition.

Que sait-on du vaccin face au variant Omicron ?

Aliénor Xhaard : Pour le moment, on ne sait rien. Il faut attendre quelques semaines pour voir.

Pour les personnes qui auraient reçu l'Astra Zeneca en première et deuxième injection, qu'est-il recommandé en troisième injection ?

Aliénor Xhaard : Pour le moment il n'y a que les vaccins à ARN messenger qui sont autorisés en injection de rappel, donc soit le Pfizer, soit une demi-dose de Moderna. Quelques études semblent montrer que si vous avez d'abord eu un vaccin non ARNmessenger, puis un rappel avec un vaccin à ARN messenger, vous aurez peut-être une réponse sérologique encore meilleure que si vous aviez seulement eu un vaccin à ARN messenger. Mais ce n'est pas une raison pour ne pas avoir un vaccin à ARN messenger en première dose : ces vaccins restent les plus efficaces.

Y a-t-il eu des effets secondaires rapportés chez des greffés, qui seraient particulièrement graves ?

Aliénor Xhaard : Non, les premières études d'efficacité et de tolérance des vaccins chez les patients allogreffés ne montrent pas de toxicité particulière dans la population des patients allogreffés.