

Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale

Recommandations pour la protection des personnes sévèrement immunodéprimées contre le Covid-19 (Vaccination et prophylaxie primaire) – 19 Novembre 2021

La future disponibilité de la combinaison d'anticorps monoclonaux d'Astra Zeneca ainsi que la circulation accrue du virus en cette période hivernale appellent à un ajustement des recommandations relatives aux personnes sévèrement immunodéprimées afin de leur assurer une protection optimale contre le Covid-19 le plus rapidement possible.

Ces recommandations concernent la liste des personnes sévèrement immunodéprimées telle qu'établie dans l'avis du COSV du 6 avril 2021¹ : transplantés d'organes solides, transplantés récents de moelle osseuse, patients dialysés, patients atteints de maladies auto-immunes sous traitement immunosuppresseur agressif de type anti-CD20 ou anti-métabolites, patients atteints de certains types de lymphomes traités par anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK, patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, patients atteints de formes rares de déficits immunitaires primitifs, et myélomes sous traitement².

Ces recommandations s'adressent notamment à ces patients, à leurs médecins référents et leurs médecins spécialistes. Elles concernent à la fois la vaccination et l'utilisation d'anticorps monoclonaux en prophylaxie.

1) Rappel de la situation actuelle en ce qui concerne les combinaisons d'anticorps monoclonaux disponibles

Actuellement, la seule combinaison d'anticorps monoclonaux disponible est celle du laboratoire Regeneron Roche (utilisée en curatif ainsi qu'en prophylaxie), composée de deux anticorps³ dont l'un est actif sur le variant delta, et ayant reçu une autorisation d'accès précoce en prophylaxie depuis le mois d'août. Cette combinaison d'anticorps s'administre mensuellement par voie sous-cutanée.

Les indications actuelles pour la combinaison de Regeneron Roche sont les suivantes :

-Indication en prophylaxie post exposition chez les sujets immunodéprimés en échec de vaccination.

-Autorisation de prophylaxie primaire chez les sujets immunodéprimés en échec de vaccination.

Actuellement, il n'y a pas d'autorisation pour les sujets faiblement répondeurs à la vaccination.

L'utilisation de la combinaison d'anticorps monoclonaux du laboratoire Regeneron-Roche n'est à ce jour que de 3100 doses pour environ 50 000 personnes éligibles⁴. Les freins identifiés ne concernant pas l'approvisionnement (37 000 doses sont actuellement disponibles dans les stocks des hôpitaux⁵), mais concernent en revanche la logistique de distribution dans les différents centres hospitaliers et

¹ Avis du COSV du 6 avril mis à jour le 7 mai relatif à l'élargissement des priorités d'accès à la vaccination anti-Covid-19, accessible [ici](#)

² Périmètre élargi ici avec les recommandations d'utilisation des anticorps monoclonaux afin d'assurer une homogénéité pour les patients concernés

³ Casirivimab et Imdevimab

⁴ Information fournie par l'ANSM

⁵ Information fournie par la DGOS

d'administration des doses, l'adhésion insuffisante des prescripteurs sur l'intérêt de l'utilisation des anticorps, ainsi que l'hétérogénéité de décision selon les structures hospitalières. Rappelons que l'efficacité de la combinaison d'anticorps monoclonaux de Regeneron Roche a été extrapolée sur la base des résultats en prophylaxie post-exposition.⁶

Le laboratoire Astra Zeneca propose une autre combinaison d'anticorps monoclonaux, dont l'efficacité a été démontrée directement en prophylaxie primaire⁷. Les évaluations de la HAS et de l'ANSM sont en cours, et l'autorisation d'accès précoce pourrait être délivrée dès début décembre. Cette combinaison a les propriétés suivantes : ses deux anticorps sont efficaces sur le variant delta mais également sur les variants beta et gamma ; elle requiert une injection tous les 6 à 12 mois du fait de la modification du Fc (fraction constante), et elle est administrée par voie intramusculaire.

Ses caractéristiques sont telles que l'administration en sera grandement facilitée (moindre fréquence de l'injection, possibilité d'effectuer l'injection au domicile des patients). De ce fait, on peut escompter une bien meilleure utilisation de cette combinaison d'anticorps. Actuellement, l'état a effectué une précommande de 50 000 doses, qui seront disponibles en décembre ; la possibilité d'un futur réapprovisionnement n'apparaît par ailleurs pas poser de difficultés.

Il importe de préciser les indications d'utilisation prophylactique des anticorps monoclonaux en fonction de la vaccination des personnes immunodéprimées (dont rappel vaccinal), dans la mesure où ces deux méthodes de protection ne peuvent se faire de manière simultanée⁸.

2) Rappel des recommandations antérieures du COSV en ce qui concerne la vaccination des personnes sévèrement immunodéprimées

- **Délai entre D1 et D2** : Dans son avis du 6 avril modifié le 7 mai relatif à l'élargissement des priorités d'accès à la vaccination anti-covid-19, le COSV recommande un espacement de 28 jours entre deux injections de vaccins en primo-vaccination.

- **Troisième dose** : Dans son avis du 6 avril modifié le 7 mai, le COSV a recommandé l'injection systématique d'une troisième dose pour tous les sujets sévèrement immunodéprimés, *4 semaines après la deuxième dose*, ou dès que possible pour les personnes ayant dépassé ce délai.

- **Sérologies** : Dans son avis du 6 avril modifié le 7 mai, le COSV a recommandé une surveillance sérologique quantitative de type anti-S 30 jours après l'administration de la deuxième dose et de la troisième dose.

- **Définition d'un échec vaccinal** : Dans son avis du 30 septembre relatif à l'efficacité comparée des vaccins Pfizer et Moderna, COSV a défini « l'échec vaccinal » comme l'absence de réponse détectable à la vaccination.

⁶ O'Brien, M.P. et al (2021), Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to prevent Covid-19. In New England Journal of Medicine. (Vol. 385, issue 13, pp.1184-1195)

⁷ Essai phase III PROVENT à 6 mois : réduction de 83% (vs 77% dans l'analyse à 3 mois) du risque de développer un Covid-19 symptomatique vs placebo. Plus de 75% des participants présentaient des comorbidités qui les exposaient à un risque élevé de Covid-19 sévère.

⁸ L'injection des anticorps neutralise de façon durable la protéine spike synthétisée sur l'effet de l'ARNm correspondant, ce qui rend inefficace le vaccin. Dans le cas de l'utilisation de la combinaison d'Astra Zeneca, les sujets ne sont plus éligibles à la vaccination pour un délai de 6 à 12 mois.

- **Quatrième dose** : Dans son avis du 30 septembre relatif à l'efficacité comparée des vaccins Pfizer et Moderna, le COSV évoqué la recommandation de la Société Française de Transplantation de procéder à une 4^{ème} dose chez les sujets dont la réponse à la vaccination est positive (BAU/mL > 0) mais faible.

- **Rappel** : Dans son avis du 30 septembre relatif à l'efficacité comparée des vaccins Pfizer et Moderna, le COSV a recommandé d'effectuer un rappel au moins trois mois après la dernière dose pour les sujets dont la réponse à la vaccination après un schéma complet à 2 ou 3 doses est positive (BAU/mL > 0). A noter que le COSV a effectué une distinction entre les sujets 'non-répondeurs' à la vaccination et les sujets 'faiblement répondeurs' à la vaccination.

- **Passé sanitaire** : Dans son avis du 29 octobre relatif à l'intégration du rappel dans le passé sanitaire, le COSV a recommandé que le passé sanitaire soit réputé valide pour les personnes profondément immunodéprimées sous prophylaxie par anticorps monoclonaux.

Le COSV souhaite désormais affiner ces recommandations afin de tenir compte de la future disponibilité de la combinaison d'anticorps monoclonaux d'Astra Zeneca et du contexte de la circulation accrue du virus en cette période hivernale, qui requiert une protection rapide de la population concernée.

Conduite à tenir pour assurer une protection efficace contre le Covid-19 aux personnes sévèrement immunodéprimées :

1) Personnes ayant déjà effectué leur primo-vaccination de manière complète:

Pour les personnes ayant un schéma complet de primo-vaccination à deux, trois ou quatre doses⁹, deux situations distinctes s'appliquent en fonction de la date d'injection de la dernière dose :

A) Personnes éligibles au rappel vaccinal :

Conformément aux recommandations actuelles, les personnes sévèrement immunodéprimées sont éligibles au rappel 3 mois après un schéma complet de vaccination (avec 2, 3 ou 4 doses).

Pour ces personnes, le COSV recommande la conduite à tenir suivante :

- Effectuer le rappel avec un vaccin à ARNm au moins trois mois après la dernière dose effectuée (que ce soit D2, D3 ou D4)
- Effectuer une sérologie quantitative anti-S 15 jours après le rappel
- Selon les résultats de la sérologie :

⁹ Selon les recommandations antérieures du COSV susmentionnées, les doses D3 et D4 se distinguent d'un rappel en ce qu'elles sont effectuées un mois après la dernière dose, contrairement au rappel qui lui est effectué après 3 mois. Ainsi, toutes les doses au-delà de D2 effectuées moins de 3 mois après la dernière dose doivent être considérées comme des doses de primo-vaccination, et toutes les doses effectuées 3 mois ou plus après la dernière dose doivent être considérées comme des doses de rappel.

-Si le taux d'anticorps est supérieur à 264 BAU/mL¹⁰ : La protection conférée par le rappel est jugée suffisante. Effectuer ensuite un suivi sérologique tous les trois mois pour s'assurer que la protection se maintient. Si le taux devient inférieur au seuil des 264 BAU/mL, ces sujets sont éligibles à la prescription des anticorps monoclonaux en prophylaxie. En fonction de l'évolution des connaissances, ces sujets pourraient être éligibles à un rappel supplémentaire.

-Si le taux d'anticorps est inférieur à 264 BAU/mL : Ces sujets sont éligibles à la prescription des anticorps monoclonaux en prophylaxie primaire.

B) Personnes ayant déjà effectué leur rappel vaccinal :

- Effectuer une sérologie quantitative anti-S 15 jours après le rappel ou aussi rapidement que possible si ce délai est dépassé

- Selon les résultats de la sérologie :

-Si le taux d'anticorps est supérieur à 264 BAU/mL : La protection conférée par le rappel est jugée suffisante. Effectuer une sérologie tous les 3 mois après le rappel pour s'assurer que la protection se maintient. Si le taux devient inférieur au seuil des 264 BAU/mL, ces sujets sont éligibles à la prescription des anticorps monoclonaux en prophylaxie. En fonction de l'évolution des connaissances, ces sujets pourraient être éligibles à un rappel supplémentaire.

-Si le taux d'anticorps est inférieur à 264 BAU/mL : Ces sujets sont éligibles à la prescription des anticorps monoclonaux en prophylaxie primaire.

C) Personnes non-encore éligibles au rappel :

Les personnes avec un schéma complet de vaccination (D2, D3 ou D4) dont la dernière dose effectuée date de moins de 3 mois ne sont pas encore éligibles au rappel. Pour ces personnes et dans le contexte épidémique actuel, le COSV recommande la conduite suivante :

- Effectuer une sérologie quantitative anti-S un mois après la dernière dose (que ce soit D2, D3 ou D4) ou le plus rapidement possible si ce délai est dépassé

- Selon les résultats de la sérologie :

-Si le taux d'anticorps est supérieur à 264 BAU/mL : Effectuer un rappel 3 mois après la dernière dose (D2, D3 ou D4). Prévoir un suivi sérologique tous les 3 mois. Si le taux d'anticorps chute alors en deçà de 264 BAU/mL, ces sujets sont éligibles à la prescription des anticorps monoclonaux en prophylaxie.

¹⁰ Le seuil de 264 BAU/mL est fondé sur l'étude de S. Feng et al (2021), *Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection*, Nature Medicine, 2021.. Cette étude a démontré qu'un tel niveau d'anticorps permet une protection à 80% contre la maladie. Ce seuil de protection a été établi dans le contexte du variant alpha et beta, mais peut être considéré comme un seuil minimal de protection contre le variant Delta qui nécessite des titres d'anticorps supérieurs ou égaux à ceux nécessaires à la neutralisation du variant Alpha

-Si le taux d'anticorps est inférieur à 264 BAU/mL : Ces sujets sont éligibles à la prescription des anticorps monoclonaux en prophylaxie primaire.

2) Personnes non ou insuffisamment vaccinées (une seule dose)

La conduite à tenir dans le contexte épidémique actuel pour les personnes n'ayant pas entamé leur schéma vaccinal ou n'ayant reçu qu'une seule dose, dits en 'situation de rattrapage', pourrait être la suivante :

- Effectuer le schéma vaccinal initial à deux doses avec un vaccin à ARNm, avec un espacement de 28 jours entre D1 et D2¹¹
- Un mois après D2, effectuer une sérologie quantitative anti-S
- Selon le résultat du test sérologique :

-Si le taux d'anticorps est supérieur à 264 BAU/mL : Effectuer un rappel 3 mois après D2¹², puis prévoir un suivi sérologique tous les 3 mois. Si le taux d'anticorps chute alors en deçà de 264 BAU/mL, ces sujets sont éligibles à la prescription des anticorps monoclonaux en prophylaxie.

-Si le taux d'anticorps est inférieur à 264 BAU/mL : Ces sujets sont d'emblée éligibles à la prescription des anticorps monoclonaux en prophylaxie primaire.

Pour les personnes ayant reçu dans l'année un traitement lymphopéniant et qui n'ont pas de lymphocytes B circulants, la même recommandation s'applique. Dans ce cas, le recours aux anticorps monoclonaux en prophylaxie pourrait être anticipé à partir d'une semaine post D2 (après dosage d'anticorps)

Recommandations concernant les vaccins et les combinaisons d'anticorps monoclonaux à privilégier :

1) Vaccins

- **Primo-vaccination** : Utilisation des vaccins à ARNm - Pfizer ou Moderna (100 µg).
- **Rappel** : Utilisation des vaccins à ARNm – Pfizer ou Moderna. (Dosage à 30 µg pour Pfizer et 50 µg pour Moderna)

¹¹ Délai recommandé dans l'avis du COSV du 6 avril modifié le 7 mai

¹² Si le COSV recommandait auparavant une troisième dose pour toutes les personnes sévèrement immunodéprimées, il estime désormais que la disponibilité proche d'Astra Zeneca et le taux d'amélioration de la réponse vaccinale amènent aujourd'hui à privilégier directement soit un rappel, soit une prophylaxie.

Note : Pour les personnes âgées de moins de 30 ans, seul le vaccin Pfizer est pour l'instant recommandé par la HAS¹³.

2) Anticorps monoclonaux

Il est licite de permettre la poursuite de l'utilisation de la combinaison d'anticorps monoclonaux de Regeneron en post-exposition aux patients qui le souhaitent. Il est également nécessaire de promouvoir l'utilisation de la combinaison d'Astra Zeneca en prophylaxie primaire lorsque le produit aura reçu une autorisation précoce, tout en prévoyant l'utilisation de la combinaison de Regeneron dans le cas où il y aurait des difficultés d'approvisionnement en combinaison Astra Zeneca. Il sera possible de substituer un traitement par la préparation Astra Zeneca pour les sujets déjà traités par la préparation Regeneron.

Remarques additionnelles :

1) L'application des recommandations ci-dessus, qu'il s'agisse de la vaccination ou de la prescription d'anticorps monoclonaux, doit préférentiellement se faire sous la supervision des médecins en charge des patients immunodéprimés, mais peut également être mise en œuvre par d'autres médecins en coordination avec le médecin référent.

2) Il faut prévoir un suivi de cohorte (Precovim) des patients immunodéprimés vaccinés ou recevant une prophylaxie. Il a en effet été constaté que le suivi sérologique, pourtant recommandé, est actuellement réalisé de manière non systématique pour ces patients, et que l'accès aux anticorps monoclonaux en prophylaxie est très hétérogène selon les centres. Le suivi établi devrait permettre de s'assurer de la conformité de la prise en charge des patients immunodéprimés et d'évaluer les résultats de la stratégie proposée¹⁴.

3) Il est nécessaire de mettre en place et de financer une étude afin de déterminer la concordance des différents tests commerciaux de sérologie quantitatives anti-S disponibles, qui indiquent potentiellement des niveaux de BAU/mL différents. Cela permettrait de guider les indications de façon plus cohérente. Dans tous les cas, il est raisonnable de proposer que pour un patient donné, le même test soit systématiquement utilisé au cours du temps.

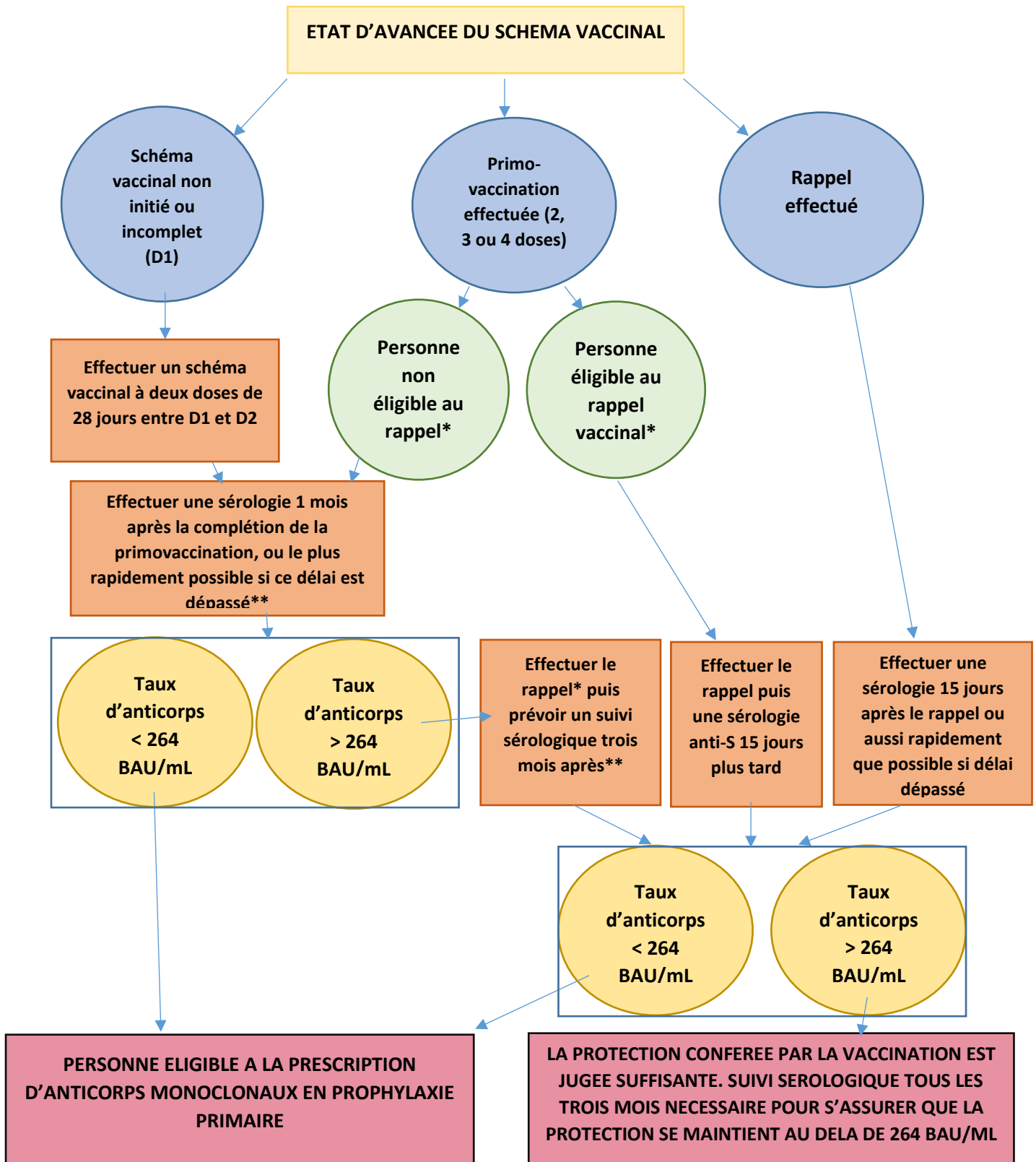
4) L'administration d'anticorps monoclonaux doit être rendue possible à domicile dès l'administration initiale, en HAD ou par un prestataire. Lorsqu'elle est réalisée à domicile, elle doit être encadrée par l'équipe prescriptrice.

¹³ Avis de la HAS du 8 Novembre

¹⁴L'arrêté de la HAS du 4 octobre 2021 modifiant l'arrêté du 1er juin 2021 prescrivant les mesures générales nécessaires à la gestion de la sortie de crise sanitaire prévoit le remboursement sérologies quantitatives anti-S pour les personnes sévèrement immunodéprimées. Cela permet la conduite d'une stratégie nationale en ce qui concerne le suivi sérologique des patients. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044163276>

- 5) L'élargissement de l'indication de l'utilisation prophylactique des anticorps monoclonaux aux faibles répondeurs induit de facto une augmentation du nombre de sujets éligibles (à 350 000 environ). Cela nécessite une adaptation progressive des commandes et des livraisons.**
- 6) Il est nécessaire de présenter cette stratégie aux partenaires impliqués (dont les sociétés savantes et les associations de patients) afin qu'elle soit effectivement reconnue et appliquée.**
- 7) Une information claire et intelligible doit également être prévue en direction des patients, notamment par leurs équipes de suivi. L'Assurance Maladie pourrait également contribuer à sa transmission.**
- 8) Si la prophylaxie post-exposition est actuellement accessible à la fois aux personnes immuno-déprimées non- et faibles répondeurs, l'injection d'anticorps monoclonal doit être poursuivie par une prévention primaire au long cours chez ces sujets.**
- 9) Le COSV réitère la nécessité de ne pas conditionner la validité du passe sanitaire au rappel pour les personnes sévèrement immunodéprimées, quel que soit leur âge. Selon cette nouvelle recommandation, certaines personnes sévèrement immunodéprimées ne se verront jamais prescrire de rappel. Pour ces personnes, il est nécessaire que la prescription d'anticorps monoclonaux en prophylaxie soit équivalente à un rappel dans les bases de données validant le passe sanitaire.**
- 10) Pour les personnes sévèrement immunodéprimées, il est nécessaire de maintenir le remboursement de la sérologie, et ce notamment après complétion du rappel afin d'assurer aux personnes concernées leur suivi sérologique trimestriel recommandé dans le présent avis.**
- 11) La mise à disposition de traitements oraux aura très probablement un intérêt en traitement précoce des personnes à risque mais ne peut pas être utilisé en prophylaxie compte-tenu des risques de toxicité éventuels et d'induction de résistance.**

Annexes :



*Note : rappel vaccinal à effectuer au moins 3 mois après la complétion du schéma de primo vaccination

**Note : Pour les personnes ayant reçu dans l'année un traitement lymphopéniant et qui n'ont pas de lymphocytes B circulants, effectuer une sérologie une semaine après D2 seulement, afin d'anticiper le recours aux anticorps monoclonaux en prophylaxie

Etat d'avancée du schéma vaccinal	PRIMO-VACCINATION	SEROLOGIE POST PRIMO-VACCINATION	RAPPEL	SEROLOGIE POST-RAPPEL
Schéma vaccinal non initié ou incomplet (D1)	Effectuer la primo-vaccination uniquement jusqu'à D2, avec 28 jours d'espacement entre D1 et D2	Effectuer une sérologie anti-S un mois après D2 <i>(Note : Pour les personnes ayant reçu dans l'année un traitement lymphopéniant et qui n'ont pas de lymphocytes B circulants, effectuer une sérologie <u>une semaine</u> après D2 seulement, afin d'anticiper le recours aux anticorps monoclonaux en prophylaxie)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Si le résultat à la sérologie post primo-vaccination indique un taux d'anticorps supérieur à 264 BAU/mL : effectuer le rappel 3 mois après la dernière dose ● Si le résultat à la sérologie post primo-vaccination indique un taux d'anticorps inférieur à 264 BAU/mL : Prescrire des anticorps monoclonaux en prophylaxie primaire 	Suivi sérologique tous les 3 mois. Si le taux passe en dessous de 264, prescrire alors des anticorps monoclonaux en prophylaxie.
Dose D2, D3 ou D4 effectuée moins de 3 mois	X	Effectuer une sérologie anti-S un mois après la dernière dose de primo vaccination effectuée (D2, D3 ou D4), ou le plus rapidement possible si ce délai est dépassé	<ul style="list-style-type: none"> ● Si le résultat à la sérologie post primo-vaccination indique un taux d'anticorps supérieur à 264 BAU/mL : effectuer le rappel au moins 3 mois après la dernière dose ● Si le résultat à la sérologie post primo-vaccination indique un taux d'anticorps inférieur à 264 BAU/mL : Prescrire des anticorps monoclonaux en prophylaxie primaire 	Suivi sérologique tous les 3 mois. Si le taux passe en dessous de 264, prescrire alors des anticorps monoclonaux en prophylaxie.
Dose D2, D3 ou D4 effectuée depuis plus de trois mois	X	X	Effectuer le rappel avec un vaccin ARNm aussi rapidement que possible	Faire une sérologie anti-S 15 jours après le rappel : <ul style="list-style-type: none"> ● Si taux anticorps < 264 BAU/mL, personne éligible à la prophylaxie primaire par anticorps monoclonaux ● Si taux d'anticorps > 264 BAU/mL, protection jugée efficace. Prévoir ensuite un suivi sérologique tous les trois mois. Si le taux passe en dessous de 264, prescrire alors des anticorps monoclonaux en prophylaxie.
Rappel effectué	X	X	X	Faire une sérologie anti-S 15 jours après le rappel ou aussi rapidement que possible si délai dépassé : <ul style="list-style-type: none"> ● Si taux anticorps < 264 BAU/mL, personne éligible à la prophylaxie primaire par anticorps monoclonaux ● Si taux d'anticorps > 264 BAU/mL, protection jugée efficace. Prévoir un ensuite un suivi tous les trois mois. Si le taux passe en dessous de 264, prescrire alors des anticorps monoclonaux en prophylaxie.