

Recommandations de la SFGM-TC pour les 3^{ème} doses, 4^{ème} doses, Anticorps monoclonaux anti SARS-COV2

1- Schéma de primo-vaccination : 3^{ème} et 4^{ème} dose

Le schéma de primo-vaccination anti SARS-COV2 comporte, chez les patients immunodéprimés allogreffés de CSH :

- 2 doses de vaccin ARNm espacées de 1 mois (+/- 1 à 2 semaines)

- La 3^{ème} dose est recommandée par le Conseil d’Orientation de la Stratégie Vaccinale (avis du 6/04/21, DGS-URGENT n°2021_43). Cependant, devant la possibilité de développer une réponse sérologique optimale dès la 2^{de} dose, la 3^{ème} dose est laissée à l’appréciation de l’équipe de greffe en charge du patient.

- Faire une sérologie avec recherche quantitative d’Ac anti-Spike 1 mois après la fin du schéma vaccinal complet de 2 ou 3 doses. Les résultats de ces sérologies doivent être exprimés en unités internationales (BAU) selon les standards internationaux de l’OMS.

Un taux d’anti-S < 30 BAU définit une sérologie NEGATIVE

Un taux d’anti-S < 250 BAU définit une réponse sérologique FAIBLE

Un arrêté attestant la prise en charge des sérologies anti-S sera effectif prochainement.

Equivalences des unités selon les tests utilisés

	WHO international standard	Abbott S IgG	Roche S tAb	DiaSorin TriS	Siemens sCOVG	Wantai S IgG
Unité	BAU/mL	AU/mL	U/mL	AU/mL	U/mL	AU/mL
Positivité	>30	≥ 50	≥ 0.8	≥ 13	≥ 1.0	≥ 0.75
Réponse faible	< 250	< 1748	< 250	< 96	< 11.5	< 250
Réponse bonne	≥ 250	≥ 1748	≥ 250	≥ 96	≥ 11.5	≥ 250

- En cas de réponse nulle ou faible, il est possible de compléter la primo-vaccination par une 3^{ème} ou une 4^{ème} dose : dans ce cas, la 3^{ème} ou la 4^{ème} dose se fait dans la continuité de la primo-vaccination et doit être réalisée environ 1 mois après la 2^{de} ou la 3^{ème} dose.

Pour information, l'étude SFGM-TC de 687 patients allogreffés de CSH a montré un taux de réponse sérologique de 80% après 2 doses de vaccin (Manuscrit soumis). Chez les patients ayant une réponse nulle ou faible, une 3^{ème} dose permet de séroconvertir chez 63% des patients, avec une réponse sérologique chez 40% des patients ayant une sérologie négative après 2 doses. Ces résultats sont comparables avec ceux rapportés par les transplantateurs d'organe solide et plaident pour l'intérêt de la 3^{ème} dose.

2- Vaccination de rappel

La vaccination de rappel par l'un des deux vaccins à ARNm disponibles (Comirnaty® et Spikevax®) à distance de la primovaccination (6 mois) est recommandée chez les patients de 65 ans et plus, ainsi que des patients à risque de formes graves de COVID 19 (les patients allogreffés de CSH font partie des patients à très haut risque de formes graves). Si la primovaccination a été effectuée avec 3 doses, la vaccination de rappel sera avec une 4^{ème} dose 6 mois après la 3^{ème}. Il n'est pas nécessaire de faire une sérologie afin de décider la vaccination de rappel car beaucoup de données montrent que le taux d'anticorps baisse régulièrement au cours du temps après primovaccination par vaccin ARNm.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283153/fr/covid-19-la-has-precise-les-populations-eligibles-a-une-dose-de-rappel-de-vaccin#_ftn2

3- Les anticorps monoclonaux

La France, le Royaume-Uni et les Etats Unis ont autorisé l'accès précoce aux Anticorps monoclonaux. En France, l'HAS , après l'avis positif de l'ANSM sur la présomption d'efficacité et de sécurité de ce traitement, autorise l'utilisation en pré-AMM de Ronapreve® (casirivimab et imdevimab) de Roche-Regeneron en prophylaxie pré-exposition ou post-exposition au SARS-CoV-2, chez certains patients immunodéprimés à très haut risque de faire

une forme sévère de la Covid-19 (1) qui ne sont pas protégés malgré une vaccination complète.

Chez les patients allogreffés de CSH, les indications du Ronapreve® sont :

- **en curatif** : chez les patients infectés (PCR +) avec une forme de COVID peu sévère et dès le début des symptômes (dans les 5 premiers jours).

<https://ansm.sante.fr/actualites/anticorps-monoclonaux-lansm-permet-lutilisation-en-acces-precoce-de-deux-bitherapies-contre-la-covid-19>

- **en prophylaxie post-exposition de la COVID-19 (cas contact)** chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, n'ayant pas développé une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination (patients non répondeurs ou faiblement répondeurs)
L'association des deux anticorps monoclonaux sera administrée, dès que possible après le résultat négatif d'un test de détection par RT-PCR. En contexte d'urgence, les patients dont le schéma vaccinal n'est pas complet ou exposés dans les 7 jours après la dernière dose pourront également bénéficier de ce traitement.

- **en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19** chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, n'ayant pas développé une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination (patients non répondeurs). L'association des deux anticorps monoclonaux sera administrée toutes les 4 semaines tant qu'il existe un risque d'être exposé au virus aux patients non répondeurs à la vaccination, c'est-à-dire ceux chez qui une sérologie ne détecte pas d'anticorps. En raison d'un manque de données, cette autorisation n'est pas étendue à ce stade aux patients chez qui des anticorps sont détectés mais qui sont faiblement répondeurs à la vaccination.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281999/fr/covid-19-autorisation-d-acces-precoce-accordee-a-un-traitement-prophylactique

On estime qu'en France, 130 000 patients immunodéprimés sont non-répondeurs à un schéma vaccinal complet et ainsi concernés par ce traitement.

Devant le peu de visibilité sur les stocks disponibles ou à venir, il est recommandé de suivre les politiques locales des hôpitaux, certains privilégiant les patients en post exposition de la COVID-19.

Une réflexion sur les patients à prioriser est en cours afin de permettre un accès équitable aux traitements en pré-exposition sur tout le territoire et pour chaque catégorie d'immunodépression.

D'autres laboratoires se positionnent pour obtenir une autorisation en accès précoce en prophylaxie primaire (notamment Aztra Zeneca avec des anticorps à longue durée d'action permettant 1 injection/6 mois), permettant d'élargir l'offre et compléter les stocks disponibles.

Cependant, nous recommandons de privilégier autant que possible les stratégies de VACCINATION et RE-VACCINATION par rapport aux anticorps monoclonaux en accès précoces.

(1) Population à très haut risque de formes graves de COVID19 :

Les receveurs d'une greffe d'organe solide ou d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, de patients souffrant d'une hémopathie lymphoïde, de patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20, inhibiteurs de BTK ou encore les traitements immunosuppresseurs visant à éviter le rejet d'un greffon, les sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif, ou les patients séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination et qui présentent une immunodépression sévère et qui sont à haut risque de forme grave de Covid-19.

Paris, le 17/09/21

Stéphanie Nguyen et Raynier Devillier pour le Conseil scientifique de la SFGM-TC

Marie Robin pour le Conseil d'administration de la SFGM-TC