

Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale

Note du 28 mars 2022

Adaptation des recommandations de protection des personnes profondément immunodéprimées contre la Covid-19

La présente note vise à amender les recommandations en vigueur en ce qui concerne la vaccination et la prophylaxie par anticorps monoclonaux des personnes profondément immunodéprimées, afin d'améliorer leur protection.

La stratégie de protection des personnes profondément immunodéprimées a fait l'objet de diverses notes et avis du COSV¹. La note du 19 novembre 2021 relative à la protection des personnes profondément immunodéprimées traite des indications de primo-vaccination, rappel et prophylaxie en fonction des résultats sérologiques des sujets profondément immunodéprimés. Le COSV a également recommandé dans son avis du 6 janvier 2022 une deuxième dose de rappel vaccinal systématique pour les personnes profondément immunodéprimées ayant reçu un premier rappel. **En raison d'une protection qui demeure insuffisante et qui se traduit par une surreprésentation des personnes profondément immunodéprimées à l'hôpital, en réanimation ou décédées à la suite d'une infection Covid-19, le COSV a estimé nécessaire de revoir les recommandations relatives à l'articulation entre vaccination et prophylaxie par anticorps monoclonaux².**

Par ailleurs, il convient d'anticiper dès à présent la stratégie de protection à long-terme des personnes profondément immunodéprimées. Dans ce contexte, la note traite de la question du maintien des gestes barrières pour ces personnes et des mesures collectives de solidarité dans leur direction. **Cette note s'inscrit dans la continuité de l'avis du COSV du 24 février 2022, qui propose une stratégie vaccinale à long-terme en population générale.**

¹-Avis du 6 avril 2021: élargissement des priorités d'accès à la vaccination anti-Covid-19
- Note du 15 avril 2021 : La vaccination de l'entourage des personnes profondément immunodéprimées, une urgence de santé publique

- Note du 19 novembre 2021 relative à la protection des personnes profondément immunodéprimées
- Note du 13 décembre 2021 relative à la priorisation des publics à risque dans la campagne de rappel vaccinal
- Avis du 6 janvier 2022 – Deuxième dose de rappel vaccinal pour les personnes profondément immunodéprimées
- Note du 3 février 2022 : Stigmatisation des non-vaccinés et des personnes profondément immunodéprimées

² Cette note annule et remplace ainsi la note du COSV du 19 novembre 2021 relative à la protection des personnes profondément immunodéprimées

1. Données cliniques sur la protection conférée par la vaccination chez les personnes profondément immunodéprimées

Les conséquences du Covid-19 chez les patients profondément immunodéprimés, largement documentées par la communauté scientifique, apparaissent plus sévères qu'en population générale³. Cela renforce la nécessité de leur assurer une protection vaccinale efficace contre le SARS-CoV-2.

🌀 La réponse à la primo-vaccination anti-Covid-19 des patients profondément immunodéprimés est largement inférieure à celle des patients sains

De nombreuses équipes françaises ont mis en avant les faibles taux de réponse vaccinale des patients profondément immunodéprimés. C'est notamment le cas de la cohorte COV-POPART française⁴ qui évalue de manière standardisée la réponse immunitaire humorale à la vaccination COVID-19 à 1, 6, 12 et 24 mois sur des populations particulières, dont plusieurs milliers d'immunodéprimés recouvrant l'ensemble des pathologies et traitements impliqués. Les patients profondément immunodéprimés ont un niveau de protection inférieur aux sujets sains à la suite de la primo-vaccination ; c'est notamment le cas des patients transplantés d'organes solides⁵, atteints de cancer solides et

³ - Avouac, J., et al. (2021). *COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study*. In *The Lancet Rheumatology* (Vol. 3, Issue 6, pp. e419–e426). Elsevier BV. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(21\)00059-x](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(21)00059-x)

-Lamure, S et al (2020). *Determinants of outcome in Covid-19 hospitalized patients with lymphoma: A retrospective multicentric cohort study*. In *EClinicalMedicine* (Vol. 27, p. 100549). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100549>

-Xhaard, A. et al (2021). *Risk factors for a severe form of COVID-19 after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie cellulaire (SFGM-TC) multicentre cohort study*. In *British Journal of Haematology* (Vol. 192, Issue 5). Wiley. <https://doi.org/10.1111/bjh.17260>

-Duléry, R. et al (2021). *Prolonged in-hospital stay and higher mortality after Covid-19 among patients with non-Hodgkin lymphoma treated with B-cell depleting immunotherapy*. In *American Journal of Hematology* (Vol. 96, Issue 8, pp. 934–944). Wiley. <https://doi.org/10.1002/ajh.26209>

⁴ [ANRS COV-POPART : premiers résultats de comparaison de la réponse vaccinale Covid-19 des personnes vivant avec le VIH et recrutement en cours pour le volet pédiatrique | ANRS](#)

⁵ - Speich B. et al, *Antibody response in immunocompromised patients after the administration of SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2 or mRNA-1273: a randomized controlled trial*. Pre-print.

- Boyarsky BJ et al, *Antibody response to 2-dose SARS-CoV-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients*, *JAMA* 2021;325:2204-6

- Marion O et al. (Mai 2021) *Safety and immunogenicity of anti-SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in recipients of solid organ transplants*. *Ann Intern med*

- Rincon-Arevalo H, et al. (15 Jun. 2021) *Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients*. *Sci Immunol*. 6(60):eabj1031. doi: 10.1126/sciimmunol.abj1031. PMID: 34131023.

- Lederer et al (2022), *Getting to the (germinal) center of humoral immune responses to SARS-CoV-2*, *Cell* 185, 1008-1024.

d'hémopathies malignes⁶, dont le myélome multiple⁷, ou atteints d'une maladie inflammatoire systémique sous traitement immunosuppresseur puissant tels que les traitements lympho-déplétants⁸. Les patients primo-vaccinés atteints de pathologie rhumatismale sous immunosuppresseur ont notamment deux fois plus de risque de faire une infection et 4 fois plus d'être hospitalisés⁹.

Ces constats ont été confirmés par plusieurs méta-analyses¹⁰. L'étude Octave (*Observational Cohort Trial T Cells Antibodies and Vaccine Efficacy in SARS-CoV-2*) conduite au Royaume-Uni a quant à elle montré que 4 personnes profondément immunodéprimées sur 10 présentaient des titres d'anticorps inférieurs à ceux des patients sains à la suite de la primo-vaccination¹¹.

☞ Effet d'une dose de *primo-vaccination* additionnelle (troisième dose) chez les patients profondément immunodéprimés

Face aux résultats des études susnommées et pour atténuer le risque de COVID-19 chez les personnes profondément immunodéprimées vaccinées, le COSV a recommandé de manière pionnière en avril 2021¹² l'injection d'une troisième dose de primo-vaccination systématique pour ces personnes. Cette politique a été suivie par la plupart des pays, et est recommandée depuis octobre 2021 par l'OMS pour les personnes modérément ou profondément immunodéprimées¹³.

● Une revue de 23 études¹⁴ a fait les constats suivants sur l'efficacité de la troisième dose :

-Le profil de réactogénicité des doses supplémentaires chez les personnes profondément immunodéprimées correspond généralement à celui observé pour les doses antérieures du vaccin administré, sans qu'aucun problème majeur d'innocuité n'ait été identifié.

-L'injection d'une dose supplémentaire semble avoir un effet additif sur l'immunogénicité cumulée, les taux médians de réponse en anticorps passant de 41 % [23-58] après la primo-vaccination standard à 67 % [55-69] après la dose supplémentaire, mais avec des variations notables entre les groupes de

⁶ - Herishanu Y et al (2021) *Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia*. Blood. Published online

- Massarweh et al. (2021) *Evaluation of seropositivity following BNT162b2 messenger RNA vaccination for SARS-CoV-2 in patients undergoing treatment for cancer*. JAMA Oncol. Published online

- Monin L. et al. (2021) *Safety and Immunogenicity of one versus two doses of the Covid-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study*. Lancet Oncol. Published online.

⁷ Henriquez, S. et al (2022). *Anti-CD38 therapy impairs SARS-CoV-2 vaccine response against alpha and delta variants in patients with multiple myeloma*. In Blood (Vol. 139, Issue 6, pp. 942–946). American Society of Hematology. <https://doi.org/10.1182/blood.2021013714>

⁸ Hadjadj, J. (2022). *Immunogenicity of BNT162b2 vaccine against the Alpha and Delta variants in immunocompromised patients with systemic inflammatory diseases*. In Annals of the Rheumatic Diseases (p. annrheumdis-2021-221508). BMJ. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221508>

⁹ Shen, C et al. (2022) *Efficacy of COVID-19 vaccines in patients taking immunosuppressants*. In Annals of the Rheumatic Diseases (p. annrheumdis-2021-222045). BMJ. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-222045>

¹⁰ Ainsley Ryan Yan Bin Lee et al. (2022) *Efficacy of Covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis*, BMJ 2022; 374: e068632. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2021-068632>

¹¹ Munro C. (2021) *Covid-19: 40% of patients with weakened immune system mount lower response to vaccines*. BMJ2021;374:n2098. doi:10.1136/bmj.n2098 pmid:34429324

¹² COSV, Avis du 6 avril 2021: élargissement des priorités d'accès à la vaccination anti-Covid-19

¹³ WHO, *Interim recommendations for an extended primary series with an additional vaccine dose for COVID-19 vaccination in immunocompromised persons*. Oct 26, 2021 (accessible [ici](#))

¹⁴ Parker et al (2022), *Responses to additional Covid-19 vaccine doses in people who are immunocompromised: a rapid review*. The Lancet, vol 10, issue 3, E326-E328.

patients (figure A ci-dessous). De plus, parmi les individus ayant une réponse anticorps faible ou indétectable après primo-vaccination standard, 44 % [32-55] devenaient répondeurs après la 3^e dose (figure B ci-dessous), **suggérant qu'une dose supplémentaire de primo-vaccination augmente non seulement la réponse anticorps chez ceux qui ont répondu à la primo-vaccination, mais est capable d'induire une réponse de novo chez une partie des personnes immunodéprimées non répondeuses après la primo-vaccination standard.**

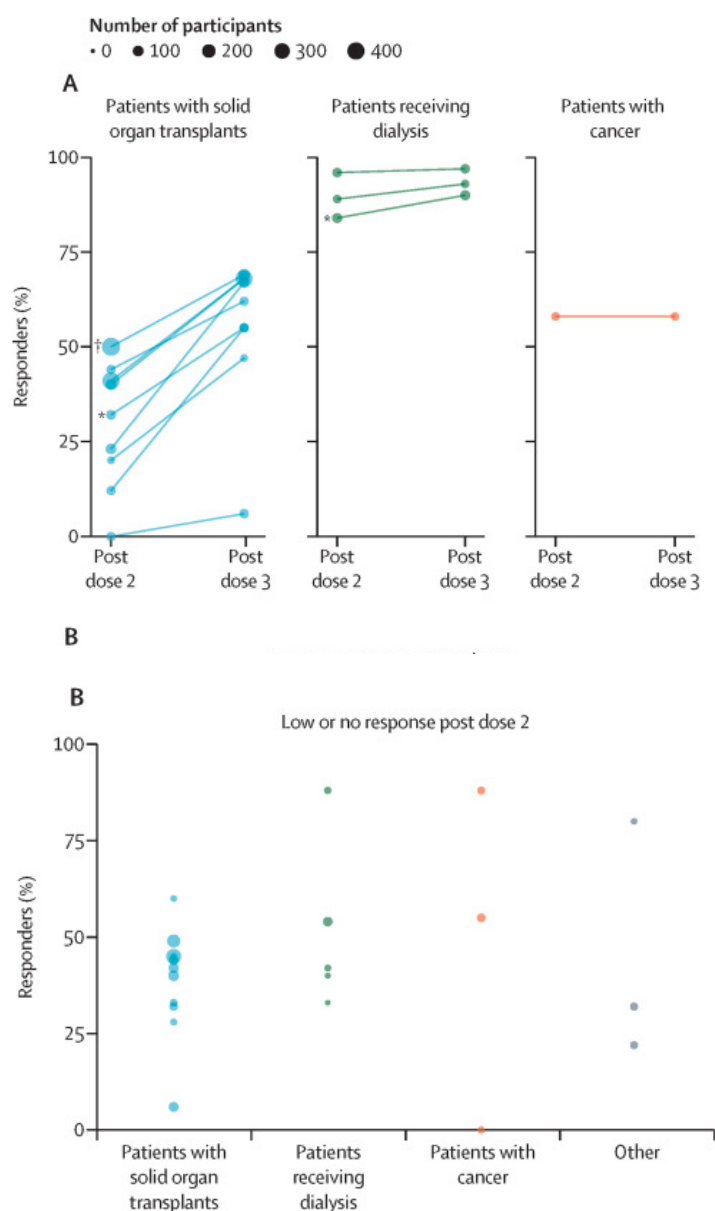


Figure Antibody response rate following an additional COVID-19 vaccine dose in people who are immunocompromised

- *La plupart des études sur la troisième dose ont porté sur les transplantés d'organes solides:*

- Les titres d'anticorps neutralisants augmentent après la troisième dose chez un tiers des patients non répondeurs après la seconde dose, et chez la totalité des patients faiblement répondeurs.¹⁵

- 4 semaines après une troisième dose du vaccin Comirnaty injectée à 60 jours de la deuxième dose, la séropositivité était de 68% [58% - 77%] contre 40% [31% - 51%] avant l'injection, et 44% des non répondeurs à la 2^e dose étaient devenus séropositifs 4 semaines après l'injection.¹⁶

- Un essai randomisé en double aveugle évaluant l'effet d'une troisième dose (injectée à 2 mois de la deuxième) 4 mois après l'injection, a montré que 55% des patients étaient séropositifs, le pourcentage moyen de neutralisation étant de 71% (contre 13% dans le groupe placebo).¹⁷

- Une étude française sur les transplantés hépatiques a montré qu'une troisième dose de vaccin administrée en moyenne 15 jours après la deuxième dose a généré des titres d'anticorps anti-RBD chez 40% des individus non répondeurs aux deux premières doses¹⁸.

- *Les patients traités par anti-CD20 ou autres immunosuppresseurs lymphodépétants, soit pour une maladie auto-immune sévère soit pour une hémopathie, ont un défaut de réponse vaccinale à la primo-immunisation. Une étude portant sur 133 patients atteints de maladie inflammatoire chronique a montré que ces traitements réduisaient d'un facteur 3 les taux d'anticorps anti-S et neutralisants¹⁹. Une autre étude portant sur 20 patients atteints de Sclérose en plaques sous anti-CD20 montre une réduction de 50% du taux de répondeurs après primo-immunisation à 2 doses de vaccin ARNm, et ceci avec des titres d'anticorps significativement réduits. L'induction de cellules B à mémoire est également réduite alors que l'immunité cellulaire T n'est pas altérée. Cet effet se prolonge environ 6 mois après les derniers traitements (REF). **L'effet de la 3^e dose a été analysé sur un petit échantillon de patients traités par anti-CD20 pour une affection rhumatismale, montrant qu'une troisième dose peut amplifier des anticorps neutralisants et/ou une réponse de cellules T chez les répondeurs même modérés aux 2 premières doses, mais reste sans effet chez les non-répondeurs.***²⁰

L'ensemble de ces études montre ainsi qu'en moyenne, une troisième dose permet d'induire une protection chez environ 40 à 50% des patients séronégatifs après la deuxième dose, selon le type de pathologie.

¹⁵ Werbel W.A. et al. (2021). *Safety and Immunogenicity of a third dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: a Case Series*. Ann. Intern. Med. <https://doi.org/10.7326/L21-0282>

¹⁶ Kamar et al. (2021) *Three doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients*, N Engl J Med 2021; 385:661-662

¹⁷ Hall V.G. et al. (2021) *Randomized trial of a third dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients*, N Engl J Med 2021; 385:1244-1246

¹⁸ Charmetant X et al. (2022) *Infection or a third dose of mRNA vaccine elicit neutralizing antibody responses against SARS-CoV-2 in kidney transplant recipients*, Sci. Transl. Med. 10.1126/scitranslmed.abl6141

¹⁹ R Deepack et al. (2021) *Effect of Immunosuppression on the immunogenicity of mRNA Vaccines to SARS-CoV-2*, Annals of Internal Medicine, DOI:10.7326/M21-1757

²⁰ Felten, R et al. (2022). *Cellular and humoral immunity after the third dose of SARS-CoV-2 vaccine in patients treated with rituximab*. In The Lancet Rheumatology (Vol. 4, Issue 1, pp. e13–e16). Elsevier BV. DOI: 10.1016/s2665-9913(21)00351-9

🌀 L'effet protecteur de la dose de rappel chez les patients profondément immunodéprimés reste peu étudié²¹

- En oncologie²², un rappel à 6 mois (médiane) après primo-vaccination permet d'augmenter les titres d'anticorps neutralisants contre Omicron:

- En cas de cancer solide après deux doses de vaccin, des titres d'anticorps neutralisants contre Omicron sont détectables chez 37% d'entre-eux (56% pour les anticorps contre Delta et 97% contre la souche ancestrale). Après rappel vaccinal les titres d'anticorps neutralisants sont détectables chez 90% des patients pour Omicron, 97% pour Delta et 99% pour la souche ancestrale.

- En cas d'hémopathie maligne, après deux doses de vaccin, des titres d'anticorps neutralisants contre Omicron sont détectables chez 19% d'entre-eux (39% pour les anticorps contre Delta et 89% contre la souche ancestrale). Après rappel vaccinal, les titres d'anticorps neutralisants sont détectables chez 56% des patients pour Omicron, 71% pour Delta et 86% pour la souche ancestrale. Parmi les patients dont les titres d'anticorps neutralisants étaient indétectables après la deuxième dose, 45% ont développé une réponse contre Omicron après la dose de rappel. Il n'a pas été détecté d'anticorps neutralisants 28 jours après le rappel chez les 10 patients traités par anti-CD20 au cours des 12 derniers mois. De même, seulement 1/5 des patients traités par inhibiteurs de BTK 28 dans les jours avant rappel a développé des anticorps neutralisants. **Cela démontre que la pratique du rappel peut s'avérer inefficace pour certains patients.**

- Chez les patients atteints de pathologie rhumatismale sous traitement immunosuppresseur, une étude a montré que l'incidence d'infection par SARS-CoV-2 était plus faible parmi les 1650 patients ayant reçu un rappel en comparaison aux patients uniquement primo-vaccinés (n=2633) (voir graphique ci-dessous)²³.

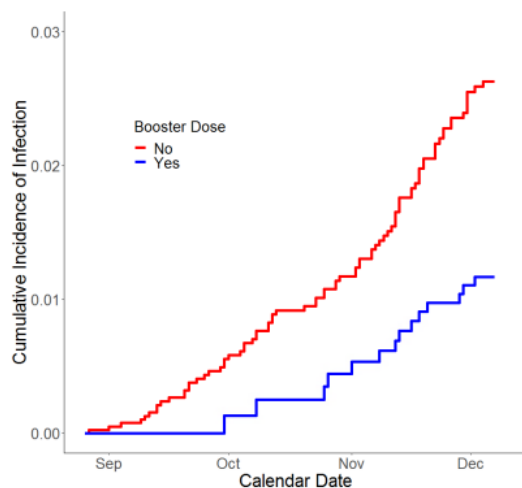


Figure 3 Unadjusted CI curves of SARS-CoV-2 infection in immunosuppressed individuals who took a booster dose or not based on calendar time.

²¹ A noter que lorsque l'effet de la dose de rappel chez les patients profondément immunodéprimés est étudiée, elle l'est à la suite d'un schéma de primo-vaccination à deux doses, alors même que la pratique la plus répandue chez cette population consiste en un rappel à la suite d'un schéma à trois doses.

²² Fendler et al (2022) *Omicron neutralizing antibodies after third COVID-19 vaccine dose in patients with cancer*, Lancet ; 399(10328):905-907. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00147-7

²³ Shen, C et al. (2022) *Efficacy of COVID-19 vaccines in patients taking immunosuppressants*. In Annals of the Rheumatic Diseases (p. annrheumdis-2021-222045). BMJ. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-222045

- Etude Octave Duo : résultats en pre-print ²⁴

- Diverses études en population générale ont par ailleurs confirmé que le rappel maintient une relative efficacité face au variant Omicron²⁵.

🌀 A l'heure actuelle, il n'existe pas de données sur l'efficacité d'une deuxième dose de rappel vaccinal chez les personnes profondément immunodéprimées

Le COSV a recommandé dans son avis du 6 janvier 2022 une deuxième dose de rappel vaccinal systématique pour les personnes profondément immunodéprimées ayant reçu un premier rappel. Un deuxième rappel vaccinal est proposé aux personnes profondément immunodéprimées dans plusieurs autres pays ; c'est le cas aux Etats-Unis²⁶, Royaume-Uni, Chili, Israël, Australie, Espagne, Portugal, Irlande, Pays-Bas, Pologne, Belgique, Italie, Grèce, Danemark, Suède, Norvège et Finlande²⁷.

Si la deuxième dose de rappel a déjà fait l'objet d'essai cliniques, notamment en Israël²⁸, aucune donnée n'existe sur les patients immunodéprimés de manière spécifique.

A l'heure actuelle, aucun pays n'a recommandé de troisième dose de rappel pour les patients profondément immunodéprimés.

🌀 Etudes concernant les patients modérément immunodéprimés, dont les patients hémodialysés

Qu'il s'agisse de la primo-vaccination²⁹ ou du rappel³⁰, la réponse à la vaccination des patients hémodialysés est inférieure à celle des sujets sains. Une étude³¹ (cf graphique ci-dessous) a montré l'effet d'une dose de rappel avec le vaccin Cominarty sur les anticorps neutralisants contre Delta et Omicron (médiane de 1 mois après la troisième dose) : en cas de primo-vaccination par Vaxzevria (Astra Zeneca), les titres d'anticorps neutralisants ont augmenté significativement au-delà de 40 contre Delta mais demeurent en médiane en dessous du seuil de 40 (IQR < 40 à 270) contre Omicron. En cas de primo-vaccination avec le vaccin Cominarty, la dose booster a permis d'augmenter

²⁴ "New study tests third jab for people with weakened immune systems". UK Research and Innovation. Aug 2021. <https://www.ukri.org/news/new-study-tests-third-jab-for-people-with-weakened-immune-systems>.

²⁵ Dønt: - Plesner Lyngse F., Thure Kirkeby C. et al (2021) SARS-CoV-2 Omicron Transmission in Danish Households, pre-print, DOI: 10.1101/2021.12.27.21268278

- Health Security Agency, *Sars-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England*, Technical briefing, 10 décembre 2021

- Ferguson N., Ghani A., Cori A. et al (2021) *Report 49 : Growth, population distribution and immune escape of Omicron in England*. Imperial College London.

- Buchan S.A., Kwong J.C. et al, *Effectiveness of Covid-19 vaccines against Omicron or Delta infection*, pre-print

- UKHSA, *Covid vaccine surveillance report*, 6 jan. 2022, accessible ici

²⁶ Centers for Disease Control and Prevention. *Interim clinical considerations for use of covid-19 vaccines currently approved or authorized in the United States*. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>.

²⁷ Benchmark international du MSS

²⁸ Bar-On Y.M. et al, *Protection by 4th dose of BNT162b2 against Omicron in Israel*, pre-print

²⁹ Simon B. et al, *Hemodialysis patients show a highly diminished antibody response after Covid-19 mRNA Vaccination compared to healthy controls*, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 36, Issue 9, September 2021, Pages 1709–1716, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab179>

³⁰ Carr et al, *Omicron neutralising antibodies after Covid-19 vaccination in haemodialysis patients*, *The Lancet*, Vol 399, Issue 10327, P800-802 (Feb 26 2022)

³¹ Carr et al, *Omicron neutralising antibodies after Covid-19 vaccination in haemodialysis patients*, *The Lancet*, Vol 399, Issue 10327, P800-802 (Feb 26 2022)

significativement d'un facteur 4 les titres d'anticorps neutralisants contre Delta (de 112 à 461) et la proportion de patients avec des titres d'anticorps neutralisants au-delà de 40 contre Omicron (médiane de 236 (IQR <40 à 603)).

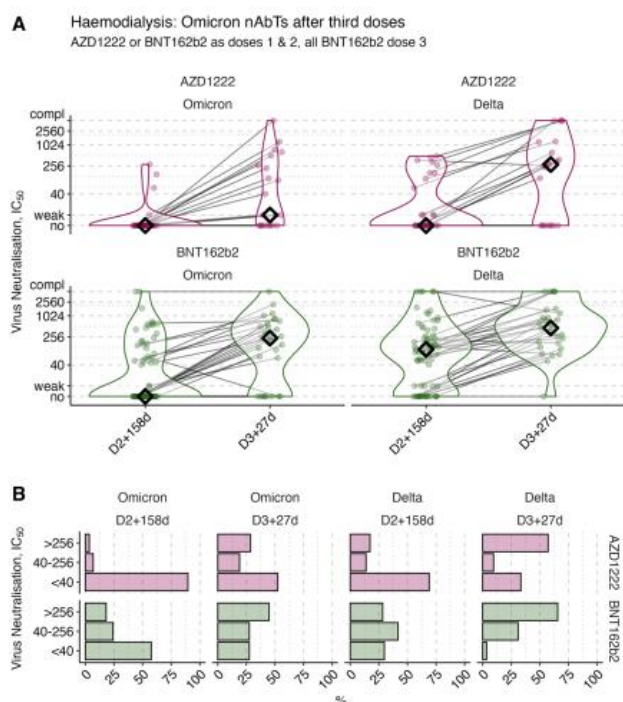


Figure 1 – The neutralising antibody titres against Omicron and Delta SARS-CoV-2 VOCs before and after third doses

A ce jour, les patients dialysés font parties de sept pathologies les plus à risque de forme grave de Covid-19 et de décès. Au 21 mars 2022, 15% des contaminés et 4% de l'ensemble de la population des patients dialysés étaient décédés du Covid-19³². Il convient donc d'inciter la pratique de la vaccination (primo-vaccination et rappel) dans cette population.

2. Efficacité contre Omicron des traitements prophylactiques par anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV2 et des traitements antiviraux

Traitements prophylactiques

Une prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 par anticorps monoclonaux neutralisants anti-SARS-CoV-2 a été validée pour son efficacité prophylactique contre Delta. Elle est disponible en France depuis août 2021 sous le régime de l'Autorisation d'Accès Précoce pour certains patients profondément immunodéprimés et non ou faiblement répondeurs à la primo-vaccination³³.

³² <https://www.agence-biomedecine.fr/Les-chiffres-du-R-E-I-N>

³³ Avis de la HAS du 3/8/21 et du 9/12/21

-Une première utilisation provisoire avait été attribuée à la combinaison de 2 anticorps Ronapreve° dont la demi-vie était d'1 mois. Celle-ci a cependant perdu toute son efficacité vis-à-vis d'Omicron (mais reste accessible si besoin contre Delta).

-Une seconde autorisation d'accès provisoire avait été attribuée à la combinaison de 2 anticorps : le tixagévimab et le cilgavimab (Evusheld° d'Astra Zeneca), dont la demi-vie contre Delta était d'au moins 6 mois. L'essai clinique Provent avait montré une efficacité préventive d'environ 85% contre les formes symptomatiques mais peu de sujets immunodéprimés étaient inclus dans cet essai. Cependant un seul des 2 anticorps garde une activité contre Omicron, avec une perte d'efficacité du cocktail d'un facteur 40 environ contre BA.1.³⁴ Cette baisse d'efficacité neutralisante de la combinaison Evusheld° vis-à-vis des variants Omicron BA.1 s'est traduit par une baisse d'efficacité clinique. En effet, une étude française a rapporté la survenue de formes graves nécessitant hospitalisation ou réanimation dans 4% des cas, et 2 décès, parmi 476 transplantés rénaux traités par Evusheld (REF), alors que la prévention des formes graves avait été totale face au variant Delta dans l'essai Provent³⁵. Toutefois, l'activité neutralisante contre BA.2 n'est que modérément diminuée, justifiant ainsi pleinement l'utilisation de ce cocktail dans le contexte épidémiologique actuel où ce variant devient majoritaire³⁶.

Le cocktail Evusheld° est le seul utilisable en prophylaxie actuellement et vraisemblablement pour les mois à venir, mais le rythme d'administration est en cours de révision face aux variant Omicron. Cette prophylaxie a été étendue le 17 mars 2022 aux patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et étant faiblement ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet OU étant non éligibles à la vaccination et à haut risque de forme sévère de COVID-19. Sont considérés comme non répondeurs les patients dont la concentration ou le titre en anticorps anti-S est inférieur au seuil de positivité défini par le fabricant ; sont considérés comme faiblement répondeurs, les patients ayant des titres d'anticorps anti-S compris positifs mais inférieurs à 260 BAU/mL et après un schéma vaccinal complet comprenant au moins 3 doses de vaccin anti-SARS-CoV-2.

Par ailleurs, le groupe MAbTher - ANRS | MIE a fait des recommandations visant à augmenter l'efficacité prophylactique face à Omicron³⁷ :

- Rapidement doubler la dose d'Evusheld® à 600 mg en IM pour les patients encore non traités
- Réadministrer le plus rapidement possible 300 mg d'Evusheld® aux patients traités depuis décembre, quelle que soit la date de 1ère administration d'Evusheld®, et en étudiant les effets sur le niveau et la cinétique de l'activité neutralisante in vivo, ainsi que sur l'efficacité clinique dans le cadre de la cohorte Precovim (ANRS 166s)

Le COSV soutient de telles propositions. Des décisions similaires recommandant ou ouvrant la possibilité d'utiliser une dose double face au variant BA.2 ont été annoncées par la FDA aux Etats-Unis (le 23/02/2022) et par le MHRA au Royaume-Uni. Sur le long-terme, l'utilisation d'anticorps monoclonaux dépendra des variants circulants et de la disponibilité et des caractéristiques des anticorps disponibles.

³⁴ Mahase E. (2021) Covid-19: AstraZeneca says its antibody drug AZD7442 is effective for preventing and reducing severe illness. BMJ2021;375:n2860. doi:10.1136/bmj.n2860 pmid:34799345

³⁵ Benotmane et al. (2022) Breakthrough Covid-19 cases despite tixagevimab and cilgavimab (Evusheld™) prophylaxis in kidney transplant recipients. Pre-print. DOI:10.1101/2022.03.19.22272575

³⁶ Bruel et al (2022) Seroneutralization of Omicron BA.1 and BA.2 in patients receiving anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies, pre-print. DOI: 10.1101/2022.03.09.22272066

³⁷ Peut être administré par voie intraveineuse

Traitements anti-viraux en thérapeutique

Par ailleurs, des produits anti-viraux sont disponibles *en thérapeutique* sous AAP pour les patients immunodéprimés atteints de COVID-19 à risque d'évolution vers une forme sévère mais ne nécessitant pas de supplémentation en oxygène, à savoir : Les patients sous chimiothérapie, ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide ou d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, souffrant d'un Lupus systémique ou vasculaire avec traitement immunosuppresseur, et les patients traités par corticoïde > 10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines ou par autre immunosuppresseur incluant le rituximab. A noter que ces traitements sont également disponibles pour les personnes âgées de plus de 80 ans sans autres facteurs de risque et les patients non immunodéprimés à haut risque de complications.

Ces traitements sont de deux types :

- L'anticorps monoclonal Xevudy°, de GSK, disponible en AAP, mais perdant une grande partie de son efficacité sur BA.2.
- Les médicaments anti-viraux directs :
 - Le Paxlovid° (Pfizer) composé d'un inhibiteur de la protéase du SARS-CoV-2 (le PF-07321332) associé au Ritonavir inhibant le métabolisme du PF-07321332 par le cytochrome CYP3A, et exposant à de nombreuses interactions médicamenteuses restreignant l'utilisation du Paxlovid en cas de traitements par d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A. Ceci en limite notamment l'accès à la plupart des transplantés.
 - Le Remdesivir (Veklury°, Gilead) disposant d'une AMM conditionnelle pour le traitement des pneumonies associées au Covid-19 nécessitant une oxygénothérapie.

3. Etat des lieux de la protection des personnes profondément immunodéprimées en France en mars 2022

Qu'il s'agisse de la vaccination ou de la prescription d'anticorps monoclonaux, l'accès à la protection (vaccination/prophylaxie par anticorps monoclonaux) des personnes profondément immunodéprimées est à l'heure actuelle très hétérogène et globalement faible en France. Cette situation est paradoxale, dans la mesure où notre pays s'est avéré être pionnier dans le domaine (accès précoces, disponibilité des médicaments, recommandations...). La stratégie de protection de cette population spécifique s'est notamment caractérisée par une absence d'objectifs affichés et une absence d'outils adaptés aux contraintes de la protection des personnes profondément immunodéprimées, tels que des centres de vaccination ou un passe vaccinal spécifiques. Toutefois, on peut s'attendre à une amélioration de l'accès à la prophylaxie par anticorps monoclonaux du fait de l'allègement de la réglementation à venir³⁸.

³⁸ Obtention de l'AMM pour Evusheld et Xevudy

- *Vaccination*

Si les taux de primo-vaccination sont globalement satisfaisants (91,4% pour les dialysés chroniques ; 91.2% pour les personnes atteintes d'un cancer en phase active de traitement ; 91% à 94% pour les transplantés), ils peuvent toutefois être améliorés pour certains sous-groupes, dont les personnes atteintes de sclérose en plaques (85,4%) et les personnes infectées par le VIH (86.5%). (Voir tableau ci-dessous).

En ce qui concerne le (premier) rappel, essentiel pour renforcer la protection contre les formes graves, on constate un déficit du taux de couverture vaccinale très net pour certaines pathologies, dont les transplantés et les dialysés chroniques (voir tableau ci-dessous). Seulement 52% des personnes éligibles ayant reçu une transplantation rénale ont reçu un rappel ; 45,5% des personnes ayant reçu une transplantation pulmonaire, et 55,7% des dialysés chroniques, alors que 82,9% de la population générale éligible a reçu un rappel vaccinal. Cependant ces chiffres doivent être interprétés avec prudence car l'absence de rappel chez des personnes profondément immunodéprimées reflète en partie les recommandations du COSV de décembre 2021, qui privilégiant la prophylaxie par anticorps monoclonaux ³⁹ chez les personnes non ou faiblement répondeuses à la primo-vaccination.

Tableau : Couverture vaccinale par pathologie au 20 février 2022 – Data vaccin Covid⁴⁰

Type de pathologie	Taux de primo-vaccination (deux doses)	Taux de rappel sur la population éligible
Cancer colorectal en phase active de traitement	91,0%	90,2%
Cancer de la prostate en phase active de traitement	93,1%	93,0%
Cancer du poumon en phase active de traitement	90,9%	88,6%
Cancer du sein en phase active de traitement	91,2%	90,1%
Autres cancers en phase active de traitements	91,2%	88,7%
Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées	90,2%	87,4%
Sclérose en plaques	85,4%	81,5%
Dialyse chronique	91,4%	55,7%
Infection par le VIH	86,5%	80,7%
Transplantation cardiaque	91,0%	49,6%
Transplantation hépatique	93,7%	55,8%
Transplantation pulmonaire	94,6%	45,5%
Transplantation rénale	91,3%	52,0%
Dialysés chroniques	91,4%	55,7%
Population générale (au 6 mars 2022)	79,2%	83%

³⁹ Hors patients dialysés, qui n'ont pas à ce jour accès à la prophylaxie par anticorps monoclonaux

⁴⁰ Chiffres au 20 février 2022. [Vaccination par pathologie et département de résidence — Data vaccin Covid \(ameli.fr\)](#)

- *Prophylaxie par anticorps monoclonaux*

Environ 17.000 patients ont été traités par Evusheld (sur 50 000 doses disponibles), tandis que le nombre de personnes pour lesquelles ce traitement est recommandé est estimé entre 90.000 et 100.000⁴¹. Mais on constate une baisse de prescription dans le contexte du variant Omicron, passant de 2500 doses administrées hebdomadairement fin janvier à 700 doses début mars.

Il convient également de noter que de très importantes disparités d'accès existent selon les régions et les établissements, que ce soit pour les rappels vaccinaux ou pour les traitements préventifs et curatifs.

Le maintien de la gravité de l'infection au variant Omicron pour les personnes profondément immunodéprimées justifie pleinement la poursuite de la prophylaxie et la facilitation de son accès sur l'ensemble du territoire. En effet, selon les données de l'Agence de la biomédecine, 25% du total des décès de patients transplantés rénaux dus au Covid se sont produits sur les trois derniers mois, entre le 14 décembre 2021 et le 14 mars 2022.

⁴¹Cette évaluation exclut les personnes concernées ayant au moins deux facteurs de risque cardio-vasculaire, pour lesquels Evusheld était jusque récemment déconseillé, ce qui n'est désormais plus le cas.

Recommandations

A. Adaptation de la stratégie de protection des patients profondément immunodéprimés

Le COSV a estimé nécessaire d'adapter les recommandations vaccinales actuellement en vigueur, afin de garantir un accès rapide et simplifié à la protection contre la Covid-19 des personnes profondément immunodéprimées. L'adaptation des recommandations porte sur deux points :

- 1) *L'articulation entre la vaccination et la prophylaxie par anticorps monoclonaux.* Dans sa note du 19 novembre 2021, le COSV a estimé que l'administration d'anticorps monoclonaux excluait la possibilité d'une vaccination ultérieure. Des données scientifiques récentes suggèrent toutefois que la vaccination et la prophylaxie par anticorps monoclonaux ne sont pas exclusives l'une de l'autre. Passé un délai de l'ordre de 15 jours après l'administration d'anticorps monoclonaux, le risque de neutralisation de la protéine antigénique du vaccin paraît faible, comme le suggère l'expérience acquise contre le virus Ebola⁴². Par ailleurs, les anticorps monoclonaux n'inhibent pas l'effet bénéfique du vaccin sur l'immunité cellulaire, qui ne dépend pas de la protéine soluble. **Dans ce contexte, le COSV estime qu'il est possible de recommander à certains patients une protection combinée fondée à la fois sur la prophylaxie par anticorps monoclonaux et sur la vaccination.**
- 2) *Le seuil de 264 BAU/mL d'anticorps anti-S* conditionne actuellement la poursuite de la vaccination selon les recommandations en vigueur, et à fortiori l'accès aux anticorps monoclonaux, administrés aux seuls patients dont le taux est en deçà de ce seuil. Ce seuil, établi dans le contexte du variant Alpha, ne reflète cependant plus l'efficacité de neutralisation contre les variants actuellement en circulation, et perdrait d'autant plus sa légitimité au fur et à mesure de l'apparition de nouveaux variants. Cependant aucun nouveau seuil n'a été validé à ce jour contre les différents VOCs. **Ainsi, le COSV estime raisonnable de supprimer ce seuil. A la place, le COSV propose de déterminer la protection à mettre en œuvre en tenant compte de deux facteurs : le contexte d'immunosuppression et d'exposition du patient au cas par cas, ainsi que le seuil de positivité des laboratoires, afin de déterminer de manière binaire si le sujet répond ou non à la vaccination.** Cette évolution va dans le sens des recommandations d'autres pays, dont les États-Unis où aucun seuil n'a été fixé pour accéder à la prophylaxie par anticorps monoclonaux.

⁴² Cross RW et al. (2020) *Prior vaccination with rVSV-ZEBOV does not interfere with but improves efficacy of postexposure antibody treatment.* Nat Commun. 2020 Jul 27;11(1):3736.

Le COSV émet les recommandations suivantes en fonction du profil des patients : (Voir tableau de synthèse en annexe page 21)

1) *Patients vaccinés n'étant pas sous traitement prophylactique par anticorps monoclonaux*

Il convient de rappeler que pour ces sujets la stratégie de prévention est basée sur la **sérologie anti-spike réalisée 1 mois après la dernière dose de vaccin** effectuée⁴³. Les recommandations applicables dépendent du résultat :

● **Patients dont les anticorps anti-S sont inférieurs au seuil de détection :**

Ces sujets sont considérés comme non-répondeurs à la vaccination. Il est proposé d'arrêter le schéma vaccinal et de débiter la prophylaxie par anticorps monoclonaux aussi rapidement que possible.

● **Patients dont les anticorps anti-S sont supérieurs au seuil de détection, et patients dont le taux d'anticorps neutralisant est inconnu⁴⁴ :**

-Effectuer des rappels espacés de 6 mois. Pour certains patients, le prochain rappel pourrait intervenir dans la période à venir, en fonction de la date de leur dernière dose de vaccin⁴⁵.

-Pour certains de ces patients, compte tenu du caractère incomplet de la protection conférée par la vaccination, il doit être envisagé de la combiner avec une prophylaxie par anticorps monoclonaux. En l'absence de critères de corrélats fiables de protection basé sur le taux d'anticorps, l'indication de l'administration éventuelle d'anticorps monoclonaux devrait être évaluée au cas par cas en fonction des facteurs personnels de risques d'immunosuppression (âge, comorbidités, durée et intensité de l'immunosuppression, survenue d'infections (covid-19 ou non)) et des facteurs de risque d'exposition (parents d'enfants scolarisés, conditions de travail...).

-Pour les sujets qui combineront la vaccination avec la prophylaxie par anticorps monoclonaux, il est recommandé d'attendre 15 jours après la dernière vaccination pour débiter le traitement.

-Pour le rappel à effectuer dans la période automnale, il conviendra de le coupler à la vaccination antigrippale.

2) *Patients sous traitement prophylactique par anticorps monoclonaux :*

● **Patients pour lesquels aucune amélioration de l'état d'immunosuppression n'est envisageable :**

⁴³ Après une troisième dose de primo-vaccination ou après un rappel vaccinal. Si le sujet a reçu seulement une ou deux doses de vaccin, il convient au préalable de compléter le schéma vaccinal avant de procéder à la sérologie.

⁴⁴ -Cas où le délai de 1 mois après la dernière dose de vaccination pour réaliser la sérologie est passé
-Cas où le sujet a antérieurement reçu des anticorps monoclonaux (seuil non détectable)

⁴⁵ La seconde dose de rappel pour les personnes profondément immunodéprimées est recommandée par le MSS depuis le 28 janvier 2022. Pour les patients ayant déjà réalisé leur second rappel, le prochain rappel devrait intervenir en août/septembre.

Poursuivre le traitement par anticorps monoclonaux. Patients non-éligibles à la vaccination.

● **Patients pour lesquels on peut envisager la régression de l'état d'immunosuppression (dont arrêt de traitement par anticorps anti-CD20) :**

-Reprendre un schéma de primo-vaccination complet à deux doses, et ce quel que soit le nombre de doses que le sujet avait antérieurement réalisées. Cette recommandation se justifie par le fait que les traitements annulent le bénéfice immunologique des cellules mémoires. Effectuer par la suite une sérologie pour juger de la nécessité d'effectuer une troisième dose de primo-vaccination ou non.

-Dans le cas des patients traités par anticorps anti-CD20, il paraît raisonnable d'attendre un délai d'au moins 6 mois après la fin du traitement pour débiter cette vaccination.

-Effectuer un rappel vaccinal à partir de trois mois après la fin de la primo-vaccination, puis une sérologie 1 mois après pour évaluer si le sujet répond ou non à la vaccination.

-Ne pas renouveler l'injection d'anticorps monoclonaux en attendant le résultat de la sérologie post rappel vaccinal.

-Si le sujet répond à la vaccination, effectuer des rappels tous les 6 mois. Si le sujet ne répond pas à la vaccination, arrêter la vaccination et reprendre la prophylaxie par anticorps monoclonaux.

3) *Patients nouvellement immunodéprimés*⁴⁶

● **Patients non primo-vaccinés :**

-Privilégier lorsque possible l'immunisation avant l'immunosuppression

-Effectuer une primo-vaccination à trois doses puis un rappel à trois mois

-Traitement prophylactique par anticorps monoclonaux :

○ Pour les patients récemment transplantés : débiter le traitement le plus tôt possible dans les 3 mois post-greffe puis reprendre le schéma de primo-vaccination

○ Pour les autres patients profondément immunodéprimés : Débiter un traitement prophylactique par anticorps monoclonaux 15 jours après la fin de la primo-vaccination (pour le rappel, veiller à maintenir ce délai de 15 jours entre injection d'anticorps monoclonaux et injection vaccinale).

- Envisager par la suite un rappel vaccinal tous les 6 mois.

● **Patients ayant déjà reçu une primo-vaccination/un rappel :**

-Privilégier lorsque possible l'immunisation avant l'immunosuppression : effectuer un rappel⁴⁷ avant de démarrer le traitement immunosuppresseur.

-Sinon, effectuer un rappel 3 mois après la dernière dose réalisée, ou le plus rapidement possible si ce délai est passé.

⁴⁶ Ou personnes profondément immunodéprimées n'ayant pas pris d'anticorps monoclonaux et n'ayant pas débuté ou terminé leur schéma de primo-vaccination

⁴⁷ Même dans le cas où le sujet a déjà reçu un ou des rappel(s)

-Combiner la vaccination à la prise d'anticorps monoclonaux. Débuter le traitement prophylactique 15 jours après le rappel.

- Envisager par la suite un rappel vaccinal tous les 6 mois.

Recommandations complémentaires :

● Vaccins à utiliser

-Dans l'état actuel, les vaccins à utiliser chez les personnes profondément immunodéprimées sont les vaccins à ARNm fondés sur la souche ancestrale.

-Dans le futur et lorsque de nouvelles préparations vaccinales seront disponibles, notamment les vaccins multivalents, les vaccins recommandés chez les personnes profondément immunodéprimées seront identiques à ceux recommandés pour la population générale. Le COSV a d'ores et déjà proposé une stratégie d'achat de vaccins à long-terme en fonction de différents scénarios épidémiologiques dans son avis du 24 février 2022.

● Cumul vaccination anti-Covid-19 et vaccination antigrippale

Il convient de préciser que tout rappel effectué dans la période automnale devra être couplé à la vaccination antigrippale.

● Adaptation de la stratégie en fonction des différents scénarios épidémiologiques

Les recommandations ci-dessus pourront être adaptées dans le cas de l'émergence d'un nouveau variant ou reprise saisonnière d'un variant existant ou apparent.

Sur le long-terme, l'utilisation d'anticorps monoclonaux dépendra des variants circulants et de la disponibilité et des caractéristiques des anticorps disponibles.

● Stratégie de rappel des personnes de l'entourage proche d'un patient profondément immunodéprimé

Il n'existe pas d'évidence scientifique suggérant que l'injection de doses supplémentaires de vaccin à l'entourage des patients profondément immunodéprimés apporterait un bénéfice de protection supplémentaire à ces dernières contre la maladie. Toutefois, le rappel pourrait améliorer transitoirement la protection contre l'infection et donc diminuer le risque de transmission. Il n'existe pas de contre-indication médicale à l'injection d'un rappel supplémentaire à des personnes immunocompétentes. Dans ce contexte, **le COSV propose de laisser la possibilité aux personnes de l'entourage de patients profondément immunodéprimés qui le souhaitent d'effectuer un rappel vaccinal avec la même périodicité (tous les 6 mois), et ce quel que soit leur âge.**

B. Mesures d'amélioration de l'accès aux rappels vaccinaux et aux traitements prophylactiques des personnes profondément immunodéprimées

La stratégie actuelle en population générale tend à lever progressivement les restrictions sanitaires. Le port du masque à l'intérieur n'est plus obligatoire depuis le 14 mars 2022, sauf dans les transports et à l'hôpital. Le passe vaccinal n'est plus en vigueur. Le dispositif de dépistage a été allégé, avec désormais un seul test obligatoire à J2. Or, pour les personnes profondément immunodéprimées, chaque allègement des gestes barrières en population générale augmente la dangerosité de prendre part à des activités de la vie courante. **Dans ce contexte, il est d'autant plus important de mettre en œuvre sans délai des mesures permettant d'améliorer leur accès aux rappels vaccinaux et aux traitements prophylactiques par anticorps monoclonaux⁴⁸.**

1) Renforcement de la communication d'incitation à destination des professionnels de santé et des sociétés savantes. Cette communication, outre les webinaires déjà réalisés à destination des professionnels de santé (par profession), pourrait rappeler les enjeux et les objectifs. Un courrier reprenant ces messages de façon personnalisée pourrait être envoyé aux prescripteurs, aux établissements et aux ARS concernés. Des MOOC, des fiches qui rappellent les recommandations et des guides de bonnes pratiques pourraient être diffusés.

2) Mise en place outils d'information à destination des patients profondément immunodéprimés (notamment FALC⁴⁹, infographies, webinaires...), à diffuser par différents canaux (équipes, associations, pharmacies, MG, CNAM...)

3) Incitation des professionnels de santé à repérer dans leurs listes de patientèle les personnes profondément immunodéprimées (sous anti-CD20, transplantées, etc.) et s'assurer que celles-ci bénéficient d'une protection adéquate.

4) Allègement des barrières administratives de prescription. Pour cela, il convient de simplifier la prescription (A noter toutefois que les traitements vont passer en AMM et que les difficultés administratives vont de fait diminuer à court-terme). L'allègement des mesures concerne également l'injection à domicile hors HAD.

5) Préserver ou faciliter les capacités de mise en œuvre de la vaccination et des mesures thérapeutiques et prophylactiques dans les structures de prise en charge des patients profondément immunodéprimés (unités de soins, centres de dialyse, hôpitaux de jour...). Cela pourrait passer notamment par un appui et des moyens (financiers et RH) dédiés.

6) Faciliter la coordination régionale de prise en charges des patients profondément immunodéprimés via les ARS. Cela pourrait passer notamment par la mise en place :

- au niveau local, de centres mutualisés de prescription et d'administration ainsi que d'actions d'aller-vers (ces personnes étant très majoritairement identifiées par l'Assurance Maladie et peu nombreuses)

- d'un outil d'orientation des patients profondément immunodéprimés, qui leur permettrait d'identifier quel établissement offre les traitements prophylactiques par anticorps monoclonaux

- d'un numéro vert médicalisé à destination des patients profondément immunodéprimés

⁴⁸ Par ailleurs, l'utilisation thérapeutique des anticorps monoclonaux doit être mise en œuvre de la manière la plus systématique possible.

⁴⁹ « Facile à lire et à comprendre »

C. Mise en place d'indicateurs de suivi

Il conviendrait de mettre en place/d'affiner les indicateurs de suivi de la protection (vaccination et traitements prophylactiques) des personnes profondément immunodéprimées, dont

-Le pourcentage de personnes profondément immunodéprimées étant à jour des rappels vaccinaux **ou** ayant récemment reçu une prophylaxie par anticorps monoclonaux. En effet, les statistiques de rappel n'excluent pas les personnes ayant reçu un traitement prophylactique⁵⁰. Ainsi, il n'est pas possible de déterminer si et à quel point le faible taux de rappel chez les personnes profondément immunodéprimées est dû à une difficulté d'accès à la vaccination.⁵¹

-Le pourcentage de personnes profondément immunodéprimées hospitalisées, en soins critiques et décédées, avec la part de celles ayant reçu un traitement curatif.

-Le lieu de vaccination des personnes immunodéprimées (centres de vaccination, médecin généraliste, service spécialisé de suivi, etc.).

-Enfin, il conviendrait de mettre en place des enquêtes de terrain permettant de vérifier si la recommandation de rappel de l'entourage des personnes profondément immunodéprimées⁵² est respectée. Si tel n'est pas le cas, il conviendrait d'identifier les freins et de réfléchir à des mesures pouvant permettre d'inciter les personnes concernées à recevoir leur rappel.

De tels indicateurs pourraient intervenir en tant que seuils dans les décisions sanitaires à venir pour le suivi d'objectifs à atteindre, au même titre que les contaminations, les hospitalisations et les soins critiques en population générale. Les ARS pourraient jouer un rôle de pilotage pour assurer un suivi régional.

D. Gestes barrières et mesures de solidarité à l'égard des personnes profondément immunodéprimées

• Stratégie de dépistage et de gestes barrières des personnes profondément immunodéprimées

Le COSV propose les mesures suivantes qui doivent assurer aux personnes profondément immunodéprimées la meilleure sécurité possible dans leur vie quotidienne :

1) Dans l'état actuel de l'évolution de la pandémie, le port systématique du masque pour les personnes profondément immunodéprimées doit être poursuivi. Les personnes profondément

⁵⁰ Selon les recommandations antérieures du COSV datées du 19 novembre 2021, les traitements prophylactiques rendaient non-nécessaire la vaccination (ce qui ne sera à l'avenir plus le cas avec les présentes recommandations).

⁵¹ Sauf pour les patients dialysés, qui n'ont pas à ce jour accès à la prophylaxie.

⁵² Avis du COSV du 6 janvier 2022 – Deuxième dose de rappel vaccinal pour les personnes profondément immunodéprimées

immunodéprimées qui portent un masque FFP2 ET qui ont une protection adaptée (vaccination et/ou traitement prophylactique par anticorps monoclonaux) doivent pouvoir fréquenter les lieux clos.

2) Le COSV recommande le maintien du **remboursement intégral des masques FFP2 et de la gratuité des tests pour les personnes profondément immunodéprimées.**

3) **La mise à jour régulière de recommandations ou guides pratiques spécifiques destinés aux personnes immunodéprimées** serait très utile pour répondre aux questions qu'elles se posent, notamment pour adapter leurs comportements : recevoir des amis, participer à une réunion de famille, etc.

● **Mesures de soutien et de solidarité à l'égard des personnes profondément immunodéprimées**

Il serait nécessaire de tenir un débat sur la hauteur des contraintes collectives que les citoyens sont en mesure d'accepter pour protéger les personnes profondément immunodéprimées, en terme de maintien de gestes barrières notamment. Pendant les premières vagues, l'acceptation de contraintes collectives était plus élevée car les vaccins n'étaient pas disponibles. Aujourd'hui, la population qui reste 'vulnérable' est par ailleurs plus restreinte par rapport aux précédentes vagues ; on l'estime à présent entre 100 000 et 200 000 personnes.

Le COSV propose les mesures de soutien suivantes à destination des personnes profondément immunodéprimées, leur permettant de vivre une vie la plus normale possible :

1) Des messages de prévention pourraient venir rappeler la nécessité de solidarité, encourageant le maintien volontaire des gestes barrières, y compris le port du masque en milieu fermé, que ce soit dans les lieux de culture et loisirs et en milieu professionnel (par exemple, sous forme d'affichettes qui incitent visiteurs à porter le masque bien que non obligatoire).

2) L'amélioration de la qualité de l'air dans les lieux publics clos est un enjeu important pour les personnes à risque.

3) Le sécurité au travail des personnes profondément immunodéprimées doit être renforcée. Cela passe notamment par :

- une sensibilisation des employeurs et une incitation à la sécurisation des lieux de travail accueillant des personnes profondément immunodéprimées. Une mesure possible consiste notamment à offrir une possibilité d'isolement pour ces personnes si elles le souhaitent (bureau individuel et non open-space)

- dans l'état actuel, il apparaît nécessaire de poursuivre l'accès au télétravail complet ou chômage partiel pour les personnes profondément immunodéprimées (décret en vigueur jusqu'au 31 juillet 2022)

- Renforcer de l'implication de la médecine du travail sur ces questions

4) Il serait également utile de développer, en partenariat avec l'éducation nationale, une communication à destination du milieu scolaire visant à sensibiliser aux problématiques propres aux enfants immunodéprimés et aux enfants de patients immunodéprimés. De façon plus générale, une sensibilisation des élèves aux enjeux civiques de protection collective grâce à la vaccination et aux gestes barrière gagnerait à être mise en œuvre dans le contexte actuel, pour installer durablement des comportements préventifs.

5) Sur le court-terme, il apparait essentiel de faire en sorte que la prise d'Evusheld permette l'obtention d'un passe « voyage ». Actuellement, les certificats de contre-indication ne permettent en effet pas de voyager, puisque de tels certificats ne sont pas reconnus à l'étranger ; seul un passe « activités » est délivré aux personnes sous Evusheld.

Situation de protection du patient		Stratégie vaccinale	Stratégie de prévention par anticorps monoclonaux
Patients vaccinés non traités par anticorps monoclonaux	● anticorps anti-S inférieurs au seuil de détection du test	-Ne pas poursuivre la vaccination.	Débuter le traitement par anticorps monoclonaux.
	● anticorps anti-S supérieurs au seuil de détection, et taux d'anticorps inconnu	-Rappels espacés de 6 mois. -Prévoir de coupler à l'automne avec la vaccination antigrippale.	Indication d'anticorps monoclonaux en fonction des facteurs de risque d'immunosuppression (15 jours après le rappel)
Patients sous traitement par anticorps monoclonaux	● aucune amélioration de l'état d'immunosuppression envisageable	-Patients non-éligibles à la vaccination	Poursuivre le traitement par anticorps monoclonaux
	● régression de l'état d'immunosuppression envisageable	-Reprendre un schéma de primo-vaccination à 2 doses, puis effectuer une sérologie ; en fonction des résultats, indication d'une 3 ^e dose. -Effectuer un rappel vaccinal à partir de trois mois après la fin de la primo-vaccination, puis une sérologie 1 mois après.	Si le sujet ne répond pas à la vaccination, reprendre la prophylaxie par anticorps monoclonaux.
Patients nouvellement immunodéprimés	● Patients non-vaccinés	-Privilégier lorsque possible l'immunisation avant l'immunosuppression -Effectuer une primo-vaccination à trois doses ainsi qu'un rappel à trois mois - Envisager par la suite un rappel vaccinal tous les 6 mois.	Indication de traitement prophylactique par anticorps monoclonaux, à débiter 15 jours après la fin de la primo-vaccination
	● Patients ayant déjà reçu une primo-vaccination/un rappel	-Privilégier lorsque possible l'immunisation avant l'immunosuppression en effectuant un rappel ⁵³ -Sinon, effectuer un rappel 3 mois après la dernière dose réalisée, ou le plus rapidement possible si ce délai est passé. - Envisager par la suite un rappel vaccinal tous les 6 mois.	Combiner la vaccination à la prophylaxie par anticorps monoclonaux. Débiter le traitement 15 jours après le rappel.

⁵³ Même dans le cas où le sujet a déjà reçu un ou plusieurs rappel(s)