

Avis n° 2021.0042/AC/SEAP du 17 juin 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif aux modifications des conditions d'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de la détection des anticorps sériques dirigés contre le coronavirus SARS-CoV-2

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 17 juin 2021,

Vu le code de la sécurité sociale, et notamment son article L. 162-1-7 ;

Vu la liste des actes et prestations pour la partie relative aux actes de biologie médicale, telle qu'elle a été définie par la décision de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie du 4 mai 2006, modifiée ;

Vu le cahier des charges définissant les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques détectant les anticorps dirigés contre le virus SARS-CoV-2 adopté par la décision n°2020.0097/DC/SEAP du 16 avril 2020 du collège de la Haute Autorité de santé ;

Vu l'avis n°2020.0033/AC/SEAP du 20 mai 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de la détection des anticorps sériques dirigés contre le coronavirus SARS-CoV-2 ;

Vu le rapport d'évaluation définissant la place des tests sérologiques rapides (TDR, TROD et autotests) dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19, adopté par la décision n°2020.0109/DC/SEAP du 14 mai 2020 du collège de la Haute Autorité de santé ;

Vu la décision n° 2021.0139/DC/SEESP du 31 mai 2021 du collège de la Haute Autorité de santé complétant les recommandations du 11 février 2021 relatives à « la vaccination des personnes ayant un antécédent de Covid-19 » ;

ADOpte l'avis suivant :

A l'issue de ses travaux (cahier des charges et rapports d'évaluation) réalisés en avril/mai 2020, la Haute Autorité de santé (HAS) a rendu un avis favorable le 20 mai 2020 relatif au remboursement de la détection des anticorps sériques dirigés contre le coronavirus SARS-CoV-2 en listant les indications prises en charge et les non-indications pour éviter des dérives dans l'utilisations de ces tests.

Au vu de l'évolution des connaissances scientifiques sur ce sujet, de l'amélioration de la capacité à tester, isoler et traiter chaque cas et à retracer chaque contact grâce au développement des différentes techniques de diagnostic et de dépistage du virus SARS-CoV-2 depuis mai 2020, la HAS a donc actualisé son analyse de la littérature scientifique, consulté un groupe d'experts pluridisciplinaires réunis le 10 juin 2021 et pris la position de la commission technique des vaccinations le 15 juin 2021.

Sur ces nouvelles bases, et en complément de sa décision du 31 mai 2021 introduisant la sérologie pré-vaccinale de dépistage chez les personnes immunocompétentes sans antécédent connu d'infection au SARS-CoV-2, la Haute Autorité de santé actualise son avis du 20 mai 2020 sur les indications et non-indications de la détection sérologique des anticorps dirigés contre le virus SARS-CoV-2 (évaluation de la réponse immunitaire dirigée contre le virus). Dans ce contexte, la HAS précise également sa position sur l'utilisation de la sérologie pré-vaccinale sur des aspects techniques.

Par ailleurs, la HAS se prononce sur le recours à la sérologie post-vaccinale (visant à détecter la réponse immunitaire face au vaccin et non face au virus) chez les patients immunodéprimés.

INDICATIONS

1-La détection des anticorps sériques anti-SARS-CoV-2 (recherche d'IgG et d'IgM ou d'Ig totales) par méthode automatisable et/ou Test Diagnostique Rapide (TDR) ou Test Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD) est réalisée sur prescription médicale dans les indications suivantes :

- diagnostic initial de patients symptomatiques graves hospitalisés, en cas de tableau clinique ou scanographique évocateur et d'amplification génique négative ;
- diagnostic de rattrapage de patients symptomatiques graves hospitalisés mais n'ayant pas pu faire l'objet d'une amplification génique avant sept jours ;
- diagnostic initial de patients symptomatiques sans signe de gravité suivis en ville en cas de tableau clinique évocateur et d'amplification génique négative ;
- diagnostic de rattrapage de patients rapportant une symptomatologie évocatrice d'infection par le SARS-CoV-2 (y compris de COVID-19 long) sans signe de gravité pour lesquels un diagnostic biologique initial n'a pas été établi.

La HAS rappelle que ces tests sérologiques, automatisables ou rapides, peuvent être réalisés à partir du 7^{ème} jour qui suit l'apparition des symptômes pour les patients symptomatiques graves hospitalisés et à partir du 14^{ème} jour qui suit l'apparition des symptômes pour les patients symptomatiques sans signe de gravité.

La HAS rappelle également que les tests sérologiques utilisés doivent être conformes aux exigences définies dans le cahier des charges du 16 avril 2020.

Le compte-rendu de l'examen transmis au patient et au médecin prescripteur précise la technique utilisée (test automatisable ou TDR), le kit utilisé ainsi que le seuil de détection en cas de test quantitatif. Dans ce dernier cas, la HAS préconise d'exprimer les résultats en unités internationales (UI).

2-La détection des anticorps sériques anti-SARS-CoV-2 par TROD (recherche d'IgG ou d'Ig totales) est réalisée dans l'indication suivante :

- détection d'anticorps lors du premier rendez-vous vaccinal chez les personnes immunocompétentes et sans facteurs de risque de développer une forme grave de la maladie (jeunes adultes) sans antécédent connu ou confirmé (par examen biologique) d'infection au SARS-CoV-2 afin de déterminer si le schéma vaccinal ne comportera qu'une dose (si le résultat est positif) ou deux doses (si le résultat est négatif) conformément aux recommandations de la HAS.

NON-INDICATIONS

La HAS rappelle qu'à ce jour, il n'existe pas encore de données permettant de définir des corrélats de protection. Par ailleurs, les résultats des tests sérologiques ne permettent pas de statuer sur une protection conférée (niveau de protection ni durée). De ce fait, les tests sérologiques ne sont pas pertinents pour les indications suivantes :

- diagnostic initial d'un patient symptomatique présentant ou non des signes de gravité pour lequel l'examen clinique et la RT-PCR ont été réalisés lors de la première semaine après apparition des symptômes et sont concordants ;
- test des personnes-contacts d'un patient confirmé ou suspecté ;
- suivi des patients COVID-19 ; entrée ou sortie hospitalière ;
- dépistage systématique des groupes professionnels ;
- dépistage chez les patients à risque de forme grave de COVID-19 ;
- obtention du pass sanitaire (ce dernier ne pouvant être obtenu sur la base d'une sérologie sans vaccination) ;
- suivi de la séropositivité (tests itératifs).

La HAS souligne qu'un résultat positif au test d'anticorps contre le coronavirus SARS-CoV-2, quelle qu'en soit la date, suffit pour déterminer la séropositivité des individus et décider de la stratégie de vaccination. Il n'est donc pas pertinent de réaliser des tests d'anticorps répétitifs avec un objectif de suivi individuel de la réponse immunitaire ou vaccinale, quelle que soit la population (personnes immunodéprimées incluses, cf. *infra*).

La HAS préconise que la réalisation de tests sérologiques répétitifs sur un même individu doit être proposée dans le cadre de la recherche et n'a à ce jour d'utilité que dans le cadre des enquêtes épidémiologiques.

Cas particulier de la sérologie post-vaccinale chez les personnes immunodéprimées

Les premières données disponibles ont rapporté une moindre efficacité vaccinale chez les patients immunodéprimés après un protocole complet de vaccination comparativement à celle observée chez les personnes immunocompétentes.

La revue exhaustive de la littérature sur l'évaluation de la réponse vaccinale après schéma vaccinal complet (2 doses pour les vaccins à ARNm et 1 dose pour Janssen) chez des personnes immunodéprimées¹ a confirmé que, quand elle est comparée à des individus sains, la réponse vaccinale de personnes immunodéprimées, mesurée par des tests de détection d'anticorps, des tests de neutralisation et des tests de réponse de cellules T (IGRA), est significativement inférieure chez les patients avec des conditions suivantes :

- patients dialysés ;
- patients transplantés ;
- patients présentant un cancer hématologique ;
- patients atteints de maladies auto-immunes rhumatoïdes ;
- patients traités avec prednisone, anti-CD20, infliximab ou vedolizumab.

Face à ce constat, différentes stratégies alternatives de vaccination pourraient être évaluées (notamment le recours à une 3^{ème} dose, double dose de vaccin, recours à des vaccins différents etc.).

Pour les personnes concernées, cette protection insuffisante après un schéma vaccinal complet ne peut toutefois rester sans réponse immédiate - qui ne saurait se limiter à la nécessaire vaccination de l'entourage (cocooning). En attendant le résultat des recherches en cours, le Ministère de la santé a ainsi mis en place l'administration d'une troisième dose pour les personnes immunodéprimées.

La question a dès lors été posée de savoir si une sérologie post-vaccinale pourrait permettre de décider de la pertinence de cette troisième dose. L'argument principal en faveur de cette stratégie repose sur les données encourageantes en faveur d'un corrélat de protection désormais disponibles².

Les problèmes posés par cette stratégie sont toutefois importants. Comme le souligne l'Organisation Mondiale de la Santé, il n'est pas aujourd'hui possible de définir une valeur-seuil de taux d'anticorps permettant d'assurer une protection. Cela est confirmé par la revue de la littérature conduite par la HAS qui montre que :

- les résultats de tests sérologiques sont présentés avec différentes unités ;
- les seuils pour l'interprétation de la séropositivité sont variés (y compris quand un même kit est utilisé) ;
- les résultats de tests sérologiques quantitatifs de groupes contrôles (personnes immunocompétentes) présentent une grande hétérogénéité non seulement entre tests différents (présentant leurs résultats dans une même unité), mais aussi entre les études ayant utilisé le même test (même kit utilisé).

De plus, ces corrélats de protection pourraient reposer sur le taux d'anticorps neutralisants, anticorps qui ne peuvent être quantifiés par une sérologie simple (même si dirigée contre le domaine RBD de la protéine virale Spike).

Enfin, la réponse humorale n'est pas la seule à entrer en jeu, la réponse immune cellulaire étant également déterminante dans la réponse aux vaccins contre la COVID-19.

Contrairement à la sérologie pré-vaccinale chez les personnes immunocompétentes, dont la positivité permet une affirmation fiable (il y a eu infection) et déterminante pour le schéma vaccinal (une seule dose), le groupe d'experts et la commission technique des vaccinations considèrent que les conclusions qu'on peut tirer d'une sérologie post-vaccinale chez les immunodéprimés sont aujourd'hui très incertaines. Un test positif pourrait notamment s'avérer faussement rassurant sur la protection effective. A ce stade, la stratégie vaccinale pour les personnes immunodéprimées ne doit donc pas s'appuyer sur un test sérologique.

Au regard de ces éléments, la Haute Autorité de santé considère :

- **que la décision de proposer une dose supplémentaire aux personnes immunodéprimées ne peut, à ce stade, être conditionnée au résultat négatif d'une sérologie post-vaccinale ;**
- **qu'il n'y a pas lieu, dès lors, de recommander à ce jour une sérologie post-vaccinale ni en conséquence de proposer sa prise en charge chez les patients immunodéprimés.**

La HAS souligne l'importance de poursuivre les recherches portant sur la définition des corrélats de protection, sur les différents schémas alternatifs possible de vaccination chez les immunodéprimés et sur la standardisation

¹ La HAS a identifié 22 études présentant des taux de séropositivité et des comparaisons avec des individus sains (13 études).

² <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01377-8> - <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.12.21258813v1>

internationale des tests sérologiques. Dans le cadre des recherches impliquant le recours à des tests sérologiques, la HAS préconise l'utilisation de l'unité internationale (UI) lors du rapport des résultats des études.

En fonction de la disponibilité des données cliniques requises, la HAS complétera ou modifiera ultérieurement son avis sur l'indication post-vaccinale des tests de détection des anticorps sériques dirigés contre le coronavirus SARS-CoV-2.

La HAS rappelle également, dans l'attente d'une couverture vaccinale suffisante dans la population, que les mesures barrières demeurent indispensables pour les personnes immunodéprimées.

Le présent avis sera publié au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 17 juin 2021.

Pour le collège :
La présidente,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé