

Protection rapide et prolongée des patients sévèrement immunodéprimés (IS) contre les infections liées aux variants du Sars-COV 2

Contexte :

Face à la vague omicron, les choix politiques qui seront faits auront un impact moral direct : l'impuissance à contrôler la circulation virale signifie l'abandon de la protection solidaire due aux immunodéprimés, que la vaccination ne protège pas.

Pour ces personnes, les connaissances disponibles, même en situation d'incertitude partielle concernant l'efficacité des moyens prophylactiques et curatifs face à omicron, sont d'ores-et-déjà alarmantes :

→ Face à Delta :

- Mortalité très élevée dans ces populations (15 / 20%)
- Mauvaise efficacité vaccinale
- Prophylaxie pré-exposition Ronapreve depuis début août 2021 : <10% des patients traités
- Stratégie de rappels probablement insuffisamment mise en œuvre : nombreux refus de prescription des sérologies, mauvaise compréhension du seuil de 264 BAU/ml, communication hétérogène, fréquemment inexistante, des équipes vers les patients : *nécessité d'obtenir des données sur les 3^e, 4^e et rappels pour ces patients*
- Actuellement (vague delta) 30% environ des patients hospitalisés en réa en France seraient des immunodéprimés sévères, alors qu'ils ne représentent en tout que 250.000 personnes
- Evusheld apporte une protection supérieure à 6 mois

→ Face à Omicron :

- Contagiosité, échappement immunitaire
- Ronapreve inefficace
- Capacité de neutralisation diminuée d'Evusheld, mais, efficacité maintenue selon l'ANSM¹
- Arsenal thérapeutique limité (cf. tableau)
- **Jusqu'à au moins début février 2022, la France ne dispose plus de traitement curatif efficace contre omicron.**

¹ <https://www.anrs.fr/fr/presse/communiqués-de-presse/978/resultats-preliminaires-dessais-precliniques-sur-lefficacite-des>

	Ronapreve	Evusheld (AZD7442)	Xevudy (Sotrovimab)	Paxlovid
Prophylaxie primaire			?	
Prophylaxie post-expo			?	
curatif		?		Difficultés probables pour les transplantés liées au Ritonavir / tacro
Efficacité contre Omicron				
disponibilité	disponible	50.000 doses Puis ?	20.000 doses début février Puis ?	Mi février

Que faire pour assurer une protection effective et de longue durée à ces patients, mais aussi pour éviter qu'ils contribuent de façon démesurée à la surcharge du système de santé dans les semaines qui viennent ?

Proposition : une opération urgente de protection des personnes sévèrement immunodéprimées, reposant sur :

1. **Une large campagne d'information** en direction des patients IS et de leurs proches, s'appuyant sur des relais médiatiques et gouvernementaux, afin de **les informer des risques et des conseils pour optimiser leur protection** (voir annexe 1) voire pour recommander un auto-confinement transitoire.
Une campagne de sensibilisation en population générale sur la nécessité d'une protection solidaire est également nécessaire.
2. La **prise en charge par l'assurance maladie de masques FFP2** pour les patients IS.
3. La **réalisation en urgence d'une sérologie** pour tous les IS sauf s'ils disposent de résultats datant de moins d'un mois ou s'ils ont reçu préalablement un traitement par Ronapreve.
4. **L'établissement par les instances scientifiques d'un taux d'anticorps protecteur cohérent avec les propriétés d'échappement d'Omicron.** *Le seuil de 264 BAU/ml prévu pour l'accès précoce à Evusheld est manifestement très insuffisant. En l'absence*

de publications sur Omicron, certains proposent de porter ce seuil à 1000 BAU/ml, tandis que le CDC américain a fait le choix d'ouvrir l'accès sur le seul critère du statut d'immunodépression sévère.

5. **Un rappel sans aucun délai pour les patients IS ayant un taux d'AC suffisamment élevé** et ayant reçu leur dernière dose depuis au moins 3 mois.
L'opportunité de prévoir **de préférence une dose complète de Moderna** pour ces rappels doit être évaluée par les instances scientifiques.
Prévoir une sérologie 2 semaines après le rappel pour évaluer son efficacité et prévoir si besoin le recours à une prophylaxie par Evusheld.
6. **La généralisation de la prophylaxie pré-exposition par Evusheld** pour l'ensemble des non-répondeurs et des faibles répondeurs au vaccin ($30 \text{ BAU/ml} < \text{AC} < \text{taux évoqué au point 4}$). Les questions autour des possibles risques cardio-vasculaires et d'éventuels motifs de contre-indications doivent être très rapidement éclaircies.

Cette opération ne peut pas reposer exclusivement sur les équipes prenant en charge habituellement ces patients. Elle doit s'appuyer sur :

- **Un très large recours à l'administration à domicile par des prestataires** : la réponse de l'ANSM à la saisine sur ce sujet est urgente.
- **Ou, à défaut, des centres mutualisés d'administration**, en prenant en compte les risques liés à l'émergence d'omicron : nosocomial, absentéisme des personnels, redéploiement des personnels vers les secteurs Covid, etc.

Plus de 800.000 tests et près de 900.000 vaccinations ont lieu chaque jour en ce moment. Il doit être possible de faire deux IM à 250.000 personnes en trois à quatre semaines.

7. **Face à l'absence anticipée de thérapeutique curative pendant plusieurs semaines, différentes options doivent être évaluées en urgence par les instances scientifiques** :
 - Utilisation dérogatoire d'Evusheld en thérapeutique (quelques données sont déjà disponibles, cf. essais TACKLE / DISCOVERY : 600 mg). Implication en termes d'approvisionnement ?
 - Tenter d'anticiper les livraisons d'Evusheld et Sotrovimab / augmenter le nombre de doses commandées ?
 - Recours à du plasma de convalescents ? Collecte de plasma chez des convalescents vaccinés / ayant des titres élevés ?
 - Anticiper les adaptations des posologies Paxlovid / antirejets² pour les patients transplantés

² Zijp, Tanja R. PharmD*; Toren-Wielema, Martha L. PharmD*; Nannan Panday, Prashant V. PharmD*; Kosterink, Jos G. W. PhD*; Berger, Stefan P. PhD†,‡; Touw, Daan J. PhD* *Important Interactions of Immunosuppressants With Experimental Therapies for Novel Coronavirus Disease (COVID-19): How to Act, Therapeutic Drug Monitoring: August 2020 - Volume 42 - Issue 4 - p 652-653*

8. Face aux difficultés prévisibles d'accès aux tests et à leurs résultats en période de forte tension, **des solutions de priorisation doivent être rapidement envisagées pour ces patients**, afin qu'ils puissent bénéficier de la prise en charge la plus précoce et sécurisée possible.

Le Royaume-Uni, qui dispose déjà d'un nombre important de doses de Sotrovimab, met en place un [dispositif spécifique aux IS](#) :

9. *Envoi à chacun d'entre eux par voie postale d'un kit d'auto-test PCR à domicile, avec la consigne de se tester au moindre symptôme ;*
10. *En cas de test positif, RDV sous 24h dans un centre d'administration d'anticorps monoclonaux ambulatoire, hors hôpital.*

Dans l'État de New York, les immunodéprimés sévères disposent d'un numéro vert à appeler en cas de symptôme, qui leur permet de bénéficier dans la journée du passage d'une IDE pour réaliser un test PCR à leur domicile.

Annexe 1 : Que conseiller aux patients IS ?

11. Faire asap sérologie / rappel / monoclonaux
12. Rester au maximum chez soi / éviter les contacts : auto-confinement transitoire
13. Mesures barrières, port du masque FFP2
14. Éviter les rassemblements, les transports en commun
15. Éviter les hôpitaux, recours aux téléconsultations +++
16. Examens de biologie à domicile, livraison des médicaments par les pharmacies
17. Retour au télétravail ou à défaut chômage partiel généralisés ou plus simplement arrêts maladies : rétablir le formulaire CNAM d'autodéclaration en AT par les personnes elles-mêmes
18. Vaccination et rappel des proches + usage des autotests
19. Contact immédiat avec l'équipe de suivi en cas de symptôme

Annexe 2 – Calendrier des actions urgentes

Pilotage global

Mise en place d'un groupe de pilotage / au moins une réunion hebdomadaire pour assurer le suivi des actions ci-dessous :

20. COSV / CS
21. HAS
22. DGOS / DGS
23. Task Force
24. ANSM

Communication

a. En direction des patients eux-mêmes :

25. Élaboration des messages / outils (annexe 1)
26. Courrier CNAM incluant la prescription d'une sérologie et de masques FFP2
27. Instructions / courrier Ministre aux équipes assurant le suivi de ces patients
28. Mobilisation des associations de patients concernées

b. En direction du grand public :

Communiquer sur l'enjeu moral que représente la vague omicron pour les immunodéprimés peut permettre de mieux les protéger, et d'incarner l'enjeu politique de solidarité qui sera au cœur des semaines qui viennent.

29. Expressions publiques de personnalités politiques et médicales et notamment du ministre de la Santé
30. Sensibilisation des médias / RP : de nombreuses vies à protéger / sauver
31. Spots télé / radios / web sur la protection solidaire

Proposition d'EDL ministre :

« Nous savons aujourd'hui qu'environ 250.000 personnes en France sont en grave danger en raison du variant omicron. Ce sont les personnes sévèrement immunodéprimées, transplantées d'organes, atteintes de certains cancers ou maladies du sang, qui prennent certains médicaments destinés à affaiblir leur système immunitaire. En raison de ces traitements, la vaccination est pour elles souvent peu efficace, malgré 3, 4 et parfois 5 doses. Elles sont de plus à très haut risque de décès si elles contractent le covid. Compte-tenu de la contagiosité d'omicron, l'isolement strict auquel elle se soumettent depuis presque deux ans pourrait ne plus être suffisant.

Il existe désormais des médicaments qui peuvent les protéger et la France a été le tout premier pays au monde à en permettre l'accès. J'ai décidé de faire de l'administration de ces traitements à tous ceux qui en ont besoin une priorité absolue. Elle sera effective dans les tous prochains jours. Nous mettons également en place une série de mesures visant à les informer et à les aider à se protéger.

Ces personnes comptent sur chacun d'entre nous. Dans nos familles, nos entourages professionnels, dans les transports, nous sommes tous au contact de personnes qui sont fragiles ou au contact surtout de leurs proches, de leurs enfants, de leurs parents : ils ne doivent pas ramener le virus à la maison. La protection de chacun est entre les mains de tous. C'est aussi pour les protéger que le respect des gestes barrières et la vaccination de tous est une nécessité absolue. Nous leur devons, en tant que société, cette protection solidaire. »

Pilotage scientifique

Avis conseils / ANSM / HAS requis en urgence :

32. Full dose Moderna pour le rappel des IS ?
33. Éventuelles contre-indications d'Evusheld pour certains patients (risque cardiovasculaire) dans le contexte omicron : l'absence d'éclaircissement sur la rédaction de l'autorisation d'accès précoce risque d'exclure une très large proportion des patients IS du traitement
34. Possibilité de l'administration à domicile d'Evusheld par des prestataires
35. Solutions à apporter en l'absence de traitements curatifs (point 6)
36. Maniement du Paxlovid chez des patients soumis à des traitements interagissant avec le Ritonavir (dont tacrolimus chez les greffés d'organes)

Pilotage des aspects cliniques / cadrages pour les équipes de prise en charge

Sérologies :

- Mobilisation des laboratoires de biologie : accès simplifié et priorisé, y compris aux résultats, résultats au standard OMS, accompagnement à la lecture des résultats

Rappels :

- Mobilisation des CDV, MG et pharmacies sur l'urgence des rappels pour les IS et leurs proches
- Accès prioritaire, y compris sans RDV, pour le rappel sur présentation du courrier CNAM (cf. communication)

Anticorps monoclonaux :

- Organisation locale des centres d'administration des MAbs (ARS, hôpitaux)

- Mobilisation des PSAD, information et organisation avec les équipes
- Approvisionnements / réapprovisionnements

Pilotage administratif

- Remboursement des masques FFP2 pour les patients IS (décret / CNAM)
- Rétablissement du formulaire CNAM d'auto-déclaration d'arrêt de travail en l'adaptant aux IS
- Information des employeurs, publics et privés

Approvisionnements

- Gestion des commandes pour les différents traitements : Evusheld, Sotrovimab, Paxlovid, etc.