 Hôpitaux Universitaires Genève	Service des Maladies Infectieuses	Date création V 1.0: 17.06.2020	Version 1.2
		Date version actuelle: 16.02.2021	
Rédacteur: DL Vu, S Waldvogel		Approuvé par : Groupe Guidelines COVID	
Plasmas convalescents et COVID-19 : évidence			

A retenir

- Les études montrent **l'absence de bénéfice des plasmas au stade sévère et critique** de la maladie, alors que donnés précocement et avec de hauts titres d'anticorps, ils **peuvent diminuer le risque de progression** vers une pneumonie chez les patients à risque (population âgée et avec co-morbidités)
- Une grande étude observationnelle portant sur >20'000 receveurs de plasmas convalescents aux Etats-Unis a démontré un **profil de sécurité rassurant**.
- Une étude observationnelle a montré **l'apparition de souches mutantes** chez un patient immunocompromis traité par Remdesivir et plasmas convalescents. Il existe aussi un risque théorique de « antibody-dependant enhancement » où une exacerbation de la réponse inflammatoire peut être provoquée par la liaison d'anticorps non neutralisants avec le virus (situation rencontrée en cas de quantité insuffisante d'anticorps ou de virus mutant échappant aux anticorps).
- **L'administration dans la phase précoce d'une maladie COVID de plasma avec des titres d'anticorps élevés semblent donc être des critères importants pour l'efficacité et la sécurité de l'emploi des plasmas convalescents.**
- **Conclusion** : A l'heure actuelle, l'utilisation des plasmas convalescents peut se justifier chez les patients à risque de développer une infection sévère s'ils sont donnés précocement et avec de hauts titres d'anticorps, pour prévenir les complications d'une infection SARS-CoV-2. L'utilisation à un stade tardif (infection sévère et très sévère) est probablement inefficace. Le profil de sécurité semble bon.


→ Pour les **recommandations** aux HUG, se référer au document intitulé :
« *Utilisation pré-emptive de plasmas convalescents SARS-CoV-2 aux HUG : Stratégie et recommandations d'un traitement de type expérimental et compassionnel* »

1. Plasmathérapie

Le plasma est issu d'un don de sang total ou d'une procédure d'aphérèse. En Suisse il contient entre 11-22% de solutions stabilisatrice et anticoagulante (citrate, acide citrique, glucose, phosphate et eau). Il est congelé sous sa forme native dans les 24h après le prélèvement : plasma frais congelé (PFC). Environ 50% et 20% des protéines plasmatiques sont sous forme d'albumine et d'immunoglobulines, respectivement. Les composants du PFC sont donc présents en quantité physiologique.

Les indications courantes (autorisées selon Swissmedic) pour le traitement de plasma frais congelé sont :

- Perturbation de l'hémostase en relation avec un déficit en facteurs de coagulation : substitution en protéines impliquées dans la coagulation.

 Hôpitaux Universitaires Genève	Service des Maladies Infectieuses	Date création V 1.0: 17.06.2020	Version 1.2
		Date version actuelle: 16.02.2021	
Rédacteur: DL Vu, S Waldvogel		Approuvé par : Groupe Guidelines COVID	
Plasmas convalescents et COVID-19 : évidence			

- Solution de substitution lors d'échange plasmatique : purpura thrombotique thrombocytopénique ou syndrome hémolytique urémique (Von Willebrand)
- Hypovolémie : expansion volumique par pouvoir oncotique.

Une substitution en immunoglobulines spécifiques d'une pathologie infectieuse, immunothérapie passive, n'est pas une indication officiellement reconnue par Swissmedic (off label use).

2. Immunothérapie passive dans les maladies infectieuses :

Le principe de l'immunothérapie passive repose sur l'administration d'anticorps spécifiques ou non contre un pathogène, dans ce cas le virus, pour le neutraliser et l'empêcher d'initier son cycle de réplication. Il existe plusieurs sortes d'immunothérapies passives, incluant les plasmas convalescents, les immunoglobulines non spécifiques, les immunoglobulines hyperimmunes et les anticorps monoclonaux. Pour une revue de la littérature sur l'utilisation des plasmas convalescents et des immunoglobulines hyperimmunes pour les infections respiratoires, notamment la grippe, le SARS et le MERS coronavirus, **c.f. annexe**.

3. Plasma convalescent et COVID-19

Les publications sur l'utilisation du plasma convalescent pour le COVID-19 sont multiples mais partiels avec de nombreux biais expliquant les résultats discordants entre eux. Pour une revue de ces petites études allant des séries de cas aux premières études randomisées, **voir Version 1.1 de ce document**.

Nous ne rapportons ici que les études robustes importantes sur lesquelles se basent les recommandations institutionnelles.


Etudes observationnelles

La Mayo Clinic a publié la plus grande étude observationnelle dont les données ont été récoltées dans le contexte de l'accès compassionnel mis en place aux Etats-Unis dès le printemps 2020 - US Expanded Access Program (EAP). Les données de sécurité ont porté sur > 20'000 patients et montrent **un bon profil de sécurité avec seulement ~0,1% de réactions transfusionnelles et ~0,1-0,4% d'autres effets secondaires attribuables (thrombotique, cardiaques, hypotension) rapportés**¹.

La même équipe a analysé l'efficacité des plasmas convalescents chez 3082 patients de 680 centres inclus en les catégorisant selon le titre d'anticorps contenus dans les plasmas reçus (pas de groupe contrôle)².

Deux tiers des patients avaient une infection sévère ou très sévère (en milieu intensif) et un tiers était sous ventilation mécanique. La moitié des patients était obèse.

En comparant les patients ayant reçu des titres élevés vs intermédiaires vs bas d'anticorps (utilisant une méthode semi-quantitative), les résultats montrent une mortalité à 30 jours plus basse dans le groupe avec hauts titres d'anticorps (22.3%) comparés à ceux avec bas titres d'anticorps (29.6%). Les

 Hôpitaux Universitaires Genève	Service des Maladies Infectieuses	Date création V 1.0: 17.06.2020	Version 1.2
		Date version actuelle: 16.02.2021	
Rédacteur: DL Vu, S Waldvogel		Approuvé par : Groupe Guidelines COVID	
Plasmas convalescents et COVID-19 : évidence			

analyses de sous-groupes multivariées montrent par contre que **le risque est diminué uniquement chez les patients qui ne sont pas sous ventilation mécanique (aRR 0.66 95% CI 0.48-0.91)**. En revanche, cet effet ne se retrouve **pas chez les patients sous ventilation mécanique (RR 1.02 ; 95% CI 0.78-1.32)**.

A noter que le cut-off déterminant le groupe des bas titres d'anticorps correspond à une sensibilité d'anticorps neutralisants de $\geq 1 : 160$ de 90%.

Une récente étude a montré pour la première fois un **potentiel effet immunomodulateur** des plasmas convalescents au sein d'une cohorte de 33 patients avec ARDS sur SARS-CoV-2. Ceux-ci ont été randomisés soit dans le bras standard of care (SOC) soit plasma (2x200 unités à J1 et J2) et les cytokines inflammatoires systémiques ont été analysées dans les deux groupes avant et 3-4 jours après les plasmas. Dans le groupe plasma, on notait une baisse significative des valeurs d'IL-6, IP-10 et M-CSF entre les deux timepoints, ce qui n'était pas observé dans le groupe SOC, et ce indépendamment des titres d'anticorps dans les plasmas convalescents³. On notait également une amélioration des paramètres d'oxygénation à J2 et J3 plus significative dans le groupe plasma comparé au groupe SOC.

A signaler une étude encore en preprint décrivant **l'émergence de variants** chez un patient immunosupprimé traité tardivement par remdesivir (>J40) et multiples perfusions de plasmas convalescents (> J60) pour un shedding viral prolongé⁴.

Etudes randomisées

Deux études robustes ont été publiées fin 2020-début 2021


1) Simonovic et al, NEJM 2020⁵

Cette étude randomisée contrôlée a inclus 228 patients dans le bras plasma et 105 patients dans le bras placebo. Les critères d'inclusion principaux étaient des **patients hospitalisés avec une infection SARS-CoV-2 et ≥ 1 critère de sévérité** défini comme une SaO₂<93 AA, un rapport FiO₂/PaO₂<300 mmHg et/ou un score SOFA ≥ 2 (**WHO scale score 4-5**). Les patients sous ventilation mécanique étaient exclus (WHO scale score ≥ 6).

Les patients inclus avaient un âge médian de 62 ans (IQR 52-72), ~65% des patients avaient ≥ 1 comorbidités. Le **délai médian d'inclusion était de 8 jours (IQR 5-10)** depuis le début des symptômes. >95% des patients inclus (dans chaque groupe) avaient une pneumonie sévère avec SaO₂<93% AA comme critère de sévérité, et ~15% avaient un SOFA score ≥ 2 . Le titre médian d'anticorps neutralisants des plasmas analysés (n=125, 56%) était de 1:300 (IQR 1:136-1:511).

Il n'y avait **pas de différence en terme de status clinique à 30 jours** entre les deux groupes [Odds ratio, 0.81 (CI 0.50–1.31) p=0.396] (outcome primaire), **ni sur les outcomes secondaires incluant l'admission aux soins intensifs, la ventilation mécanique et la mortalité à 30 jours** (~10-11%).

A noter que chez 215 patients, les sérologies ont été effectuées à baseline et étaient positives chez 116 patients (54%).

 Hôpitaux Universitaires Genève	Service des Maladies Infectieuses	Date création V 1.0: 17.06.2020	Version 1.2
		Date version actuelle: 16.02.2021	
Rédacteur: DL Vu, S Waldvogel		Approuvé par : Groupe Guidelines COVID	
Plasmas convalescents et COVID-19 : évidence			

2) Libster et al, NEJM 2021⁶

Cette étude randomisée contrôlée par placebo a analysé l'effet des plasmas convalescents auprès de **patients de ≥75 ans ou 65-74 ans avec au moins une co-morbidités** les mettant à risque pour une infection sévère à SARS-CoV-2. Les principaux critères d'inclusion étaient une **infection légère et moins de 72h après le début des symptômes** ; il y avait en outre de nombreux critères d'exclusion comprenant toute maladie oncologique ou immunosuppression, une décompensation cardiaque stade NYHA III-IV, une insuffisance rénale avancée, une cirrhose avancée, et une maladie pulmonaire chronique avec oxygénéodépendance. L'outcome primaire était le développement d'une infection sévère, définie comme FR≥30/min et/ou SaO₂<93% AA, dans les 15 jours suivant l'inclusion. Aucun des patients n'a reçu d'autres traitements pour le SARS-CoV-2.


80 patients ont été inclus dans le bras placebo et 80 dans le bras plasma. En ITT (tout patient randomisé), 13/80 (16%) des patients du groupe plasma ont développé une infection sévère vs 25/80 (31%) des patients du groupe placebo (RR 0.52 ; 95% CI 0.29-0.94, p=0.03). Le NNT calculé était de 7 (95% CI 4-50) patients à traiter pour éviter un épisode d'infection sévère.

En mITT (exclusion de 4 et 2 patients ds groupe plasma et placebo qui ont développé une infection sévère avant de recevoir le médicament), **la différence était encore plus grande : 9/76 (12%) patients du groupe plasma vs 23/78 (29%) des patients du groupe placebo ont développé une infection sévère (RR 0.40 ; 95% CI 0.2-0.81).**

En revanche, il n'y avait pas de différence dans les outcomes secondaires comprenant les infections très sévères, la ventilation mécanique et non-, l'admission aux soins intensifs et la mortalité.

L'analyse des anticorps montre une montée significative des anticorps anti-SARS-CoV-2 chez les patients du groupe plasma comparé à placebo, mais l'absence de corrélation avec les titres d'anticorps chez les patients ayant développé une maladie sévère. En revanche, **le risque de développer une maladie sévère était plus important chez les patients ayant reçu des plasmas avec titres d'anticorps en-dessous de la concentration médiane (réduction de risque de 31.4% comparé au groupe placebo), comparé à ceux qui avaient reçu des plasmas avec titres d'anticorps au-dessus de la concentration médiane (réduction de risque de 73.3% comparé au groupe placebo).** Avec des titres d'anticorps au-dessus de la médiane, le NNT était de 4 (range 3-11).

A noter l'absence d'effets indésirables rencontrés par les patients des deux groupes. L'étude a été prématurément stoppée après 75% de recrutement en raison de la baisse du nombre d'infection à la fin de l'étude en Argentine.

 Hôpitaux Universitaires Genève	Service des Maladies Infectieuses	Date création V 1.0: 17.06.2020	Version 1.2
		Date version actuelle: 16.02.2021	
Rédacteur: DL Vu, S Waldvogel		Approuvé par : Groupe Guidelines COVID	
Plasmas convalescents et COVID-19 : évidence			

4. Conclusion :

Selon les études randomisées robustes disponibles à ce jour, les plasmas convalescents peuvent diminuer le risque de complication chez les patients à hauts risques (population âgée et avec comorbidités) s'ils sont administrés suffisamment précocement et avec des plasmas à hauts titres d'anticorps. En revanche, il n'y a pas d'efficacité clairement démontrée chez les patients avec une infection sévère ni les patients sous ventilation mécanique. Le profil de sécurité a été établi par une étude observationnelle portant sur >20'000 patients et corroboré par plusieurs autres études.

5. Recommandations officielles

La FDA permet l'utilisation de plasma convalescent dans le cadre d'essais cliniques en premier lieu et alternativement en usage compassionnel (eIND) ou avec accès élargi (emergency use authorization). <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>

L'ECDC recommande fortement que l'usage des plasmas convalescents soit effectué dans le cadre d'essais cliniques et alternativement hors d'essai clinique mais avec monitoring et collecte des données dans une database européenne prévue à cet effet https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/guidance_plasma_covid19_en.pdf

Swissmedic a reconnu l'utilisation des plasmas convalescents spécialement collectés à cet effet au sein d'essais cliniques https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/news/coronavirus-covid-19/swissmedic_genehmigt_erste_covid19_therapiestudie.html

Références :

- Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clinic proceedings* 2020;95:1888-1897.
- Joyner MJ, Carter R, Senefeld J, et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021.
- Bandopadhyay P, Rozario R, Lahiri A, et al. Nature and dimensions of the systemic hyperinflammation and its attenuation by convalescent plasma in severe COVID-19. *The Journal of infectious diseases* 2021.
- Kemp S, Collier D, Datir R, et al. Neutralising antibodies drive Spike mediated SARS-CoV-2 evasion. *medRxiv : the preprint server for health sciences*.
- Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *The New England journal of medicine* 2020.
- Libster R, Perez Marc G, Wappner D, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *The New England journal of medicine* 2021.