

ANNEXE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE

24 avril 2020

Plasma convalescent COVID-19

Infection par le coronavirus SARS-CoV-2 (maladie COVID-19)

Compte tenu de la gravité de la maladie COVID-19, vous avez décidé en collégialité d'avoir recours à l'utilisation de plasma de sujets convalescent COVID-19 afin de traiter la maladie COVID-19 de votre patient en dehors des indications habituelles recommandées par la Haute Autorité de Santé* (HAS) pour la transfusion de plasma thérapeutique qui est un produit sanguin labile (PSL).

Dans le contexte de l'émergence du coronavirus SARS-CoV-2, des données préliminaires suggèrent un effet potentiel du plasma convalescent COVID-19 sur ce virus, sans que cela ne constitue une démonstration d'efficacité.

A ce jour, aucun traitement y compris le plasma de sujet convalescent COVID-19 n'a apporté la preuve de son efficacité selon des standards d'évaluation dans le traitement ou la prévention de cette maladie. C'est pourquoi des essais cliniques sont en cours ou prévus (incluant le plasma convalescent COVID-19), en France et au niveau international, et qui devront permettre d'évaluer les options thérapeutiques en termes de rapport bénéfice/risque.

Il importe que le plus grand nombre de patients puisse être traité dans le cadre de ces essais cliniques pour que des réponses robustes puissent être obtenues au plus vite sur la démarche thérapeutique la plus adaptée dans le contexte de la maladie COVID-19.

Cependant, il sera difficile d'inclure tous les patients présentant une maladie COVID-19 dans les essais cliniques en cours.

Vous trouverez ci-après des informations sur l'utilisation de ce plasma convalescent COVID-19 dans le contexte de la maladie COVID-19.

Ce document est susceptible d'évoluer en fonction des données disponibles.

*Recommandations de la HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1264081/fr/transfusion-de-plasma-therapeutique-produits-indications

1. Introduction

Le plasma thérapeutique est utilisé en France (et dans le monde entier) depuis plusieurs décennies. Ses indications et ses effets indésirables attendus sont également connus et largement décrits dans la littérature ainsi qu'en France, dans les recommandations de la HAS.

Le plasma thérapeutique, dans la production duquel n'intervient pas un procédé industriel, est collecté, préparé, testé biologiquement et délivré par l'Etablissement français du sang (EFS) ou par le centre de transfusion sanguine des armées (CTSA) dans le respect des bonnes pratiques prises par décision du Directeur Général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en application de l'article L. 1222-12 du Code de la santé publique (Cf. décision en vigueur <https://ansm.sante.fr/Decisions/Generiques-biosimilaires-medicaments-en-acces-direct-depot-de-publicite-PSL-MDS-bonnes-pratiques-Bonnes-pratiques/Decision-du-10-03-2020-definissant-les-principes-des-bonnes-pratiques-prevus-a-l-article-L.1222-12-du-code-de-la-publique>).

Le plasma thérapeutique (plasma frais congelé issu d'aphérèse sécurisé par atténuation des agents pathogènes par amotosalen (procédé Intercept)) est inscrit sur la décision du directeur général de l'ANSM fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles prise en application de l'article L.1221-8 du code de la santé publique (Cf. décision en vigueur https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000038359061). Toutefois, la qualification spécifique de plasma issu de sujets convalescents COVID 19 n'est pas à ce jour défini dans cette décision.

Une information complète figure dans les documents suivants :

- sur les plasmas disponibles en France inscrits sur la liste des PSL : https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000038359061,
- sur les indications contre-indication, précautions d'emploi et effets indésirables des plasmas thérapeutiques: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1264081/fr/transfusion-de-plasma-therapeutique-produits-indications

Les éléments ci-après sont une synthèse des points pertinents à prendre en considération pour l'utilisation du plasma convalescent COVID-19.

2. Présentation

Le plasma convalescent COVID-19 est un plasma frais congelé sécurisé par atténuation des agents pathogènes par amotosalen et qui contient des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2. Il est disponible sous forme liquide d'un volume minimal de 200 mL par unité de plasma (conditionnement en volume de 200-240 mL par unité de plasma).

La disponibilité du plasma convalescent COVID-19 pour traiter un grand nombre de patients infectés par le virus SARS-CoV-2 n'est pas garantie, compte tenu des limitations inhérentes aux modalités de collecte de ce plasma notamment :

- Profil particulier de ces donneurs : sujets guéris du COVID-19 depuis au moins 14 jours, en bonne santé et éligibles au don de plasmaphérèse selon les critères de sélection des donneurs de sang en vigueur (âge 18-65 ans, poids \geq 50 kg, donneurs masculins ou femmes nulligestes ou femmes ayant eu des grossesses mais avec recherche d'anticorps anti HLA négatif, 15 jours minimum d'intervalle obligatoire entre 2 plasmaphérèses, non-transfusés, non-transplantés...), (arrêté du 17 décembre 2019 fixant les critères de sélection des donneurs de sang https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000039667225 ,
- Disponibilité des différents groupes sanguins ABO chez ces donneurs pour répondre aux différents profils receveurs et garantir la compatibilité ABO des plasmas transfusés.

Le donneur remplit le même formulaire de consentement que celui en vigueur pour tout donneur de sang.

3. Données disponibles pour sous-tendre l'utilisation du plasma convalescent COVID-19 dans l'infection au virus SARS-CoV-2

Le COVID-19 est actuellement une pandémie mondiale.

À ce jour, aucun traitement spécifique n'a démontré son efficacité sur l'infection à COVID-19.

Dans ce contexte, l'effet thérapeutique associé au plasma des sujets guéris du COVID 19 mérite d'être exploré.

L'administration passive d'anticorps polyclonaux afin de fournir une immunité immédiate, a déjà été utilisée pour améliorer le taux de survie des patients atteints de syndromes respiratoires aigus graves d'étiologie virale, notamment chez des malades atteints par le SARS-CoV en 2003.

L'expérience des épidémies antérieures avec d'autres coronavirus, montre que ces plasmas convalescents contiennent des anticorps neutralisants contre le virus concerné.

Malgré certains biais, un certain nombre d'études ont montré des résultats encourageants, notamment une baisse de la mortalité lors de la grippe espagnole A (H1N1) en 1915-1917, des infections au SARS-CoV en 2003 et lors d'essais cliniques sur la grippe A (H1N1) en 2009/2010.

Des études impliquant le plasma convalescent COVID-19 sont en cours en Chine, aux USA et dans plusieurs pays de l'UE. Les établissements de transfusion sanguine de l'UE se coordonnent pour collecter et préparer le plasma convalescent pour une utilisation clinique à l'échelle européenne. Les informations qui parviennent de ces pays sur les premiers essais conduits sur plusieurs dizaines de patients, n'ont pas à ce jour montré d'effets délétères chez ces patients.

4. Critères d'éligibilité du patient au traitement par le plasma convalescent COVID-19, sous réserve de disponibilité d'un tel plasma

Profil des patients potentiellement éligibles au traitement par le plasma convalescent COVID-19

1. diagnostic d'une infection par le SARS-CoV-2 confirmé en laboratoire
2. admis dans un établissement de santé pour le traitement des complications liées au COVID-19
3. présentant une sévérité correspondant au moins à des grades 4 et 5 comme décrit dans l'échelle OMS (§ infra) survenant jusqu'au 10^{ème} jour après le début des symptômes cliniques. Pour les grades supérieurs à 5 ou au-delà du 10^{ème} jour après le début des symptômes, la décision de traitement par le plasma devra être prise par un collège de réanimateurs.

Une attention particulière devra être portée aux patients avec atteinte cardiaque lors de la transfusion en raison du risque d'Oedème pulmonaire de surcharge (TACO : Transfusion Acute Circulatory Overload).

Ne sont pas éligibles au traitement par le plasma convalescent COVID-19, les patients(es)

- ayant des antécédents de réactions allergiques graves (grade 3) à la transfusion plasmatique

5. Données du patient devant être renseignées

- âge (ou tranche d'âge, ex : 30-39, 40-49 etc.)
- sexe
- manifestations cliniques et paramètres biologiques et autres explorations - selon l'échelle de progression de l'OMS (à la fin de ce document) à renseigner avant la transfusion, 5 jours après la transfusion et à la sortie de l'établissement de santé
- date de début des symptômes
- facteurs de comorbidité
- date de début d'hospitalisation
- établissement de prise en charge
- lieu de prise en charge : réanimation etc.
- date du diagnostic de la maladie
- date(s) de la ou (des) transfusion(s) et délai en jours par rapport au début de la maladie
- caractéristiques des unités de plasma transfusées (nombre d'unités, volumes, information sur la recherche et le titre d'Ac neutralisant anti-SARS-CoV-2)
- thérapies administrées au patient en parallèle (autres que les soins de soutien)
- date de fin des symptômes en lien ou non avec la transfusion du plasma convalescent COVID-19
- date de sortie d'hospitalisation, le cas échéant.

6. Posologie du plasma convalescent COVID-19 dans le traitement de l'infection au virus SARS-CoV-2

La posologie recommandée, basée sur celle utilisée dans les protocoles d'essai clinique, consiste à transfuser une ou deux unités de plasma convalescent COVID-19 de 200 à 240 mL chacune en injection intraveineuse (IV) à J8 +/- 2 du début des symptômes cliniques puis 1 ou 2 autres unités de plasma 24h après soit un total de 2 à 4 unités / patient en 2 épisodes transfusionnels à un débit faible de 200 mL/heure (soit 3,5 mL/mn).

Ces transfusions sont réalisées dans le respect des règles de compatibilité ABO de la transfusion plasmatique : en iso-groupe lorsque cela est possible où à défaut en groupes compatibles tels que définis dans la table ci-après.

Compatibilité ABO de la transfusion plasmatique

Groupe Sanguin ABO du patient	Groupe sanguin ABO du PFCA-IA-CoV2 (Par ordre de priorité)
O	O, A, B, AB
A	A, AB
B	B, AB
AB	AB

Une surveillance rapprochée est nécessaire afin d'identifier au cours, au décours et à la suite de la transfusion tout signe de surcharge volémique (TACO) ou autre effet indésirable, notamment une dégradation de l'inflammation pulmonaire ou systémique.

Ainsi, sous réserve de disponibilité du plasma convalescent COVID-19 ABO compatible, après l'enregistrement sur le protocole compassionnel et la fourniture d'un consentement éclairé, l'EFS en lien avec le prescripteur organise l'acheminement du(des) plasma(s) convalescent(s) d'un site de Distribution/délivrance de ce type de plasma vers le lieu de prise en charge de la transfusion, dans le respect des bonnes pratiques fixées par la [décision du 10/03/2020 définissant les principes des bonnes pratiques prévus à l'article L.1222-12 du code de la publique](#) (<https://ansm.sante.fr/Decisions/Generiques-biosimilaires-medicaments-en-acces-direct-depot-de-publicite-PSL-MDS-bonnes-pratiques-Bonnes-pratiques/Decision-du-10-03-2020-definissant-les-principes-des-bonnes-pratiques-prevus-a-l-article-L.1222-12-du-code-de-la-publique>).

7. Informations sur les risques

En l'état actuel des connaissances, les risques liés à l'utilisation du plasma convalescent COVID-19 sont identiques à ceux de l'utilisation habituelle du plasma thérapeutique (<https://www.has-sante.fr/jcms/c1264081/fr/transfusion-de-plasma-therapeutique-produits-indications>).

La survenue d'effets indésirables connus pour être associés à une transfusion plasmatique sera signalée, tels que :

- Réactions allergiques
- Fièvre-Frissons, ou Réaction Fébrile Non Hémolytique (RFNH)
- Oedème pulmonaire de surcharge (Transfusion Acute Circulatory Overload, TACO)
- Oedème pulmonaire lésionnel (Transfusion Related Acute Lung Injury, TRALI).

La survenue d'une inflammation systémique et / ou locale (poumons) associée à une transfusion de plasma convalescent sera également signalée.

Les effets indésirables non connus à ce jour devront également être déclarés.

A l'instar du plasma thérapeutique habituel, toutes les précautions sont mises en œuvre pour limiter la survenue d'effets indésirables avec le plasma convalescent COVID-19 notamment : sélection de donneurs masculins ou femmes nulligestes ou femmes testées négatives pour les anticorps anti-HLA, et traitement du plasma par amotosalen pour inactivation/réduction d'agents pathogènes.

8. Evaluation des patients traités par le plasma convalescent COVID-19

En l'état actuel des connaissances, les critères suivants permettent d'évaluer les patients traités par le plasma convalescent Covid-19 :

1. Survie sans besoin d'utilisation d'un ventilateur (y compris ventilation non invasive, VNI) à J14 (score OMS <6) ou traitement immunomodulateur supplémentaire (comme les stéroïdes ou IL-6R Ab). Ainsi, les événements considérés sont la nécessité de l'utilisation d'un ventilateur (y compris la ventilation non invasive, la VNI) ou la mort.
2. Échelle de progression de l'OMS (page 6 de ce document) avant la transfusion, 5 jours après la transfusion, à la sortie de l'établissement de santé.
3. Amélioration des paramètres biologiques 5 jours après la transfusion et à la sortie de l'établissement de santé.

Les bénéfices attendus sont les suivants :

- réduire les dommages induits par la pneumopathie ainsi que ceux associés à la COVID-19 telles que les lésions rénales aiguës, la myocardite, les infections bactériennes secondaires.
- raccourcir la durée du séjour à l'hôpital avec une minimisation des complications physiques (escarres acquises à l'hôpital,
- diminuer la morbidité et la mortalité associées aux infections nosocomiales, les complications psychologiques et économiques liées à un séjour prolongé et améliorer la survie

9. Traçabilité

La traçabilité est assurée par la tenue du dossier transfusionnel (Circulaire DGS/DHOS/AFSSAPS N° 03/582 du 15 décembre 2003) Ces plasmas sont identifiés dans le logiciel médicotechnique de l'EFS par un code antécédent spécifique. Le professionnel de santé en charge du traitement du patient COVID-19 par du plasma convalescent COVID-19 réalise la traçabilité de la transfusion au lit du malade et transmet, dans les plus brefs délais, les éléments de traçabilité à l'EFS (retour de la fiche de délivrance et de traçabilité).

La traçabilité est assurée également au niveau de l'EFS dans le respect des bonnes pratiques fixées par la décision du 10/03/2020 définissant les principes des bonnes pratiques prévus à l'article L.1222-12 du code de la santé publique.

10. Déclaration des effets indésirables

La déclaration des effets indésirables survenant au cours ou au décours ou à la suite de la transfusion de plasma convalescent est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du plasma convalescent COVID-19. Les professionnels de santé doivent signaler dans les plus brefs délais tout effet indésirable suspecté aux correspondants d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle de leurs établissements de santé et/ou aux correspondants d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle de l'EFS. Ces correspondants d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle doivent déclarer tout effet indésirable dans les délais réglementaires, qui leur est signalé, via le système national de déclaration e-FIT de l'ANSM en utilisant l'un des codes produits spécifiquement dédiés au plasma convalescent COVID-19 (<https://e-fit.anism.sante.fr/rnhv/rnhv/loginAccueil.html>).

Lorsqu'un effet indésirable est constaté, l'EFS doit en être informé dans les délais réglementaires prévus pour évaluer, en fonction de la nature et de la gravité de l'effet indésirable, la nécessité de bloquer ou non les autres unités de plasma issues du même don.

WHO progression scale

OMS Progression scale	Descriptor	Score
Uninfected	Uninfected; non viral RNA detected	0
Ambulatory	Asymptomatic; viral RNA detected	1
Ambulatory	Symptomatic; Independent	2
Ambulatory	Symptomatic; Assistance needed	3
Hospitalized : mild disease	Hospitalized; No oxygen therapy	4
Hospitalized : mild disease	Hospitalized; oxygen by mask or nasal prongs	5
Hospitalized : severe disease	Hospitalized; oxygen by NIV or High flow	6
Hospitalized : severe disease	Intubation and Mechanical ventilation, pO ₂ /FIO ₂ ≥150 OR SpO ₂ /FIO ₂ ≥200	7
Hospitalized : severe disease	Mechanical ventilation, (pO ₂ /FIO ₂ <150 OR pO ₂ /FIO ₂ <200) OR vasopressors (norepinephrine >0.3 microg/kg/min)	8
Hospitalized : severe disease	Mechanical ventilation, pO ₂ /FIO ₂ <150 AND vasopressors (norepinephrine >0.3 microg/kg/min), OR Dialysis OR ECMO	9
Death	Dead	10