

## ANNEXE

### PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE Plasma convalescent COVID-19 (PCC)

Compte tenu de la gravité de la maladie COVID-19, vous avez décidé en collégialité (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) d'avoir recours à l'utilisation de plasma de sujets convalescents 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).

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

***Ce document est susceptible d'évoluer en fonction des connaissances et des recommandations internationales***

\*Recommandations de la HAS : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1264081/fr/transfusion-de-plasma-therapeutique-produits-indications](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 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/documents/referance/bonnes-pratiques-transfusionnelles>)

Le plasma thérapeutique (plasma frais congelé issu d'aphérèse sécurisé par atténuation d'agents pathogènes par amotosalen) est inscrit dans 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/jorf/id/JORFTEXT000042044222> ). Toutefois, la qualification spécifique de plasma issu de sujets convalescents COVID-19 n'est pas à ce jour définie dans cette décision.

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

## 2. Critères de sélection des donneurs et qualification du PCC

Le PCC est un plasma frais congelé sécurisé par atténuation d'agents pathogènes par amotosalen (procédé Intercept®) 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).

Qualification du PCC :

Le titre des anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 dans les plasmas de convalescents sélectionnés doit être élevé vis-à-vis du variant à l'origine de l'infection du patient à traiter ou, si l'information n'est pas disponible, du variant prédominant. Il est adapté en fonction des recommandations internationales et des publications scientifiques.

Le PCC utilisé doit préférentiellement provenir de donneurs ayant été infectés par le variant prédominant. La capacité neutralisante peut être estimée indirectement par un dépistage utilisant des méthodes immuno-enzymatiques, de préférence quantitatives. Pour cela, une approximation statistique doit être établie entre le taux d'anticorps anti-SARS-coV-2 exprimés en BAU/mL et le titre en anticorps neutralisants. Cette corrélation doit tenir compte du variant à l'origine de l'infection des donneurs chez qui les PCC ont été collectés. Le seuil minimum de référence est actuellement fixé à 1/80 vis-à-vis d'Omicron et est à adapter à la souche circulante.

Critères de sélection des donneurs :

- sujets vaccinés (schéma vaccinal complet) et guéris de la COVID-19 depuis au moins 14 jours
- en bonne santé et éligibles au don de plasmaphérese selon les critères de sélection des donneurs de sang en vigueur prévus par l'arrêté du 17 décembre 2019 modifié fixant les critères de sélection des donneurs de sang, <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000039667225/> et <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044947284/> :
- donneurs masculins ou femmes nulligestes ou femmes ayant eu des grossesses mais avec recherche d'anticorps anti HLA négatif.

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

## 3. Données disponibles pour l'utilisation du PCC dans la COVID-19

A ce jour, les nombreux essais cliniques réalisés depuis le début de la pandémie n'ont pas démontré l'efficacité du PCC dans le traitement de la COVID-19.

Au vu des données disponibles, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et la Food and Drug Administration (FDA) ont récemment modifié leurs recommandations concernant l'utilisation du PCC. La FDA en particulier, limite désormais l'autorisation d'utilisation du PCC, avec titres élevés d'anticorps anti-SARS-CoV-2, au traitement de patients COVID-19 avec une maladie immunosuppressive ou recevant un traitement immunosuppresseur, qu'ils soient hospitalisés ou non et précise que le PCC ne doit pas être utilisé pour traiter les patients immunocompétents.

En France, l'essai clinique contrôlé randomisé CORIPLASM (patients hospitalisés avec une forme modérée de la maladie et transfusés dans les 10 jours suivant le début des symptômes) objective une tendance à un effet favorable du PCC sur la mortalité à J14 et J28, non statistiquement significatif, et une tendance à une diminution de la mortalité pour le sous-groupe des patients avec un déficit immunitaire dont l'effectif est limité (différence non significative). Cependant, il est aussi observé une tendance à une fréquence accrue d'aggravation respiratoire à J4 après transfusion du PCC et une absence de différence

entre les deux bras pour ce qui concerne le pourcentage de patients ayant besoin d'un ventilateur (ventilation non invasive ou oxygénothérapie haut-débit ou ventilation mécanique) à J14.

Le PUT mis en place dans le cadre de la décision du directeur général de de l'ANSM du 29 avril 2020 autorisant la collecte, la préparation, la conservation, la distribution et la délivrance du produit sanguin labile « plasma convalescent Covid-19 » et le soumettant à des conditions particulières d'utilisation dans l'intérêt de la santé publique compte 1401 patients au 9 février 2022. 98,6% des patients ont des comorbidités (hémopathies malignes 63%, pathologies auto-immunes 18,5%) et 80% ont une immunodépression liée à la pathologie sous-jacente ou à un traitement immunosuppresseur. Dans le contexte du PUT, deux études ont été publiées qui montrent un effet favorable du PCC sur l'amélioration clinique et biologique ainsi que sur la survie des patients présentant une hémopathie lymphoïde B avec une lymphopénie B profonde et dont le traitement comporte souvent du rituximab (Hueso T. et al., Blood 2020) (Hueso T. et al., Leukemia 2022).

Par ailleurs, de nombreux cas décrits dans la littérature vont dans le même sens d'une amélioration notable, grâce à la transfusion de PCC, de ces patients immunosupprimés chez lesquels la lymphopénie B profonde et l'hypogammaglobulinémie prolongées sont souvent associées à une forme chronique de la maladie avec persistance inhabituelle des symptômes (fièvre, symptômes respiratoires) et du portage viral.

Dans le cadre du PUT, vingt-deux jeunes patients (onze dans la tranche d'âge 0-9 ans et onze dans la tranche d'âge 10-19 ans) présentant une hémopathie maligne (leucémie aiguë), une pathologie auto-immune ou une maladie orpheline incluant un déficit immunitaire ont été traités par PCC. Un suivi n'étant disponible que pour huit de ces patients, l'effectif très faible ne permet aucune conclusion en termes de bénéfice ou de profil de sécurité.

En conclusion, au vu des conséquences de la maladie COVID-19 chez les patients immunosupprimés (hospitalisation et mortalité élevée) et de la tendance à l'efficacité du PCC constatée chez ces patients au travers de nombreuses publications mais non prouvée par des essais cliniques contrôlés randomisés et de l'absence de sur-risque de la transfusion de PCC comparativement à la transfusion habituelle de plasma thérapeutique, le PCC peut être considéré comme utile chez cette population de patients.

#### **4. Critères d'éligibilité du patient au traitement par le PCC**

La décision de traitement par le PCC devra être prise en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire pour chaque cycle de traitement.

Le prescripteur recueillera le consentement éclairé du patient.

#### **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 (indépendamment du résultat de la sérologie Sars-CoV-2 du patient)
2. hospitalisés dans un établissement de santé pour le traitement des complications liées à la COVID-19
3. présentant un déficit profond de l'immunité humorale : immunosuppression du fait de leur maladie, en particulier les hémopathies lymphoïdes B (lymphomes, LLC, ...) et/ou due à un traitement immunosuppresseur, en particulier un traitement antérieur par anticorps monoclonaux anti-CD20

4. chez ces patients, le PCC sera utilisé si tout autre traitement autorisé dans cette indication s'est avéré inefficace ou est contre-indiqué ou indisponible (traitement de 2ème ligne sauf si contre-indication ou indisponibilité de la 1ere ligne).

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

## 5. Acte transfusionnel du PCC

Après que la décision de traiter le patient avec le PCC ait été prise, l'EFS en lien avec le prescripteur organise l'acheminement du PCC d'un site de délivrance de ce type de plasma vers le lieu de prise en charge de la transfusion, dans le respect des principes de bonnes pratiques fixés par Décision du Directeur Général de l'ANSM en application de l'article L. 1222-12 du code de la santé publique (<https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-transfusionnelles>)

Avant de débiter la transfusion, et pour chaque unité de PCC, les recommandations de la fiche 4 de l'instruction du 16 novembre 2021 relative à l'acte transfusionnel doivent être suivies. Il s'agit en l'occurrence de disposer des documents indispensables à la transfusion, du matériel nécessaire, de vérifier l'état du patient et de ses constantes, et de réaliser le contrôle ultime pré-transfusionnel en présence du patient.

La posologie recommandée consiste à transfuser une ou deux unités de PCC de 200 à 240 mL chacune en injection intraveineuse (IV), puis 1 ou 2 unités de PCC supplémentaires 24h après, soit un total de 2 à 4 unités / patient.

Une évaluation de la tolérance hémodynamique du receveur est réalisée à l'issue de la transfusion de chaque unité. Cette évaluation permettra d'adapter le schéma transfusionnel pour chaque patient. Ainsi, l'administration de 4 unités peut être espacée sur plus de deux jours pour certains patients.

Il est recommandé d'effectuer la transfusion de la 1<sup>ère</sup> unité sur 2 heures (débit de 100 mL/heure). D'une façon générale, les transfusions de PCC doivent être effectuées à un débit maximal 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 le tableau 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 dans les 24 heures suivant la transfusion tout signe de surcharge volémique (TACO) ou autre effet indésirable, notamment une dégradation de l'inflammation pulmonaire ou systémique.

## **6. Informations sur les risques et les effets indésirables**

En l'état actuel des connaissances, les risques liés à l'utilisation du PCC 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>).

Néanmoins, dans l'essai CORIPLASM, une aggravation respiratoire transitoire dans les 4 premiers jours a été rapportée. La surveillance du patient doit être adaptée à ce risque.

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 PCC sera également signalée.

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

## **7. Déclaration des effets indésirables**

Les effets indésirables survenant, au cours ou au décours, ou dans un délai maximal de 24h après la transfusion de PCC sont à déclarer. Leur déclaration permet leur évaluation et par conséquent une surveillance continue du rapport bénéfice/risque de ce produit.

Les professionnels de santé doivent signaler dans les plus brefs délais tout effet indésirable suspecté, survenu dans le délai susmentionné, 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 derniers doivent déclarer tout effet indésirable qui leur est signalé, dans les délais réglementaires, via le système national de déclaration e-FIT de l'ANSM en utilisant l'un des codes produits spécifiquement dédiés au PCC (<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.

## **8. Données du patient devant être renseignées**

### **8.1 - A l'initiation du traitement**

- date de début d'hospitalisation
- établissement de santé de prise en charge
- service de prise en charge

- âge
- sexe
- date de début des symptômes (DDS)
- date de diagnostic de la maladie
- facteurs de comorbidité (dont origine/nature de l'immunodépression/suppression)
- traitement anti-COVID 19 antérieur à l'hospitalisation
- thérapies administrées au patient en parallèle (autres que les soins de soutien)
- RT PCR naso-pharyngée, RT PCR sang, variant à l'origine de l'infection si information disponible
- statut vaccinal (non vacciné, schéma vaccinal incomplet, schéma vaccinal complet) et sérologie anti SARS-CoV-2 (anti-S)
- CRP et D-dimères
- stade de sévérité de la maladie (selon l'échelle de progression OMS en annexe)

### **8.2 - Pour chaque cycle transfusionnel (2 à 4 unités PCC)**

- délai (jours) entre le DDS et la première transfusion
- stade de sévérité de la maladie
- nombre d'unités transfusées et schéma d'administration
- numéro unique de chaque unité transfusée

### **8.3 - Pour le suivi**

- Suivi à 24, 48, 72 et 96 heures à partir de la première transfusion
- thérapies administrées au patient en parallèle (autres que les soins de soutien)
- stade de sévérité de la maladie
- CRP et D-dimères
- Suivi hebdomadaire à S1, S2, S3, S4 tant que le patient est hospitalisé
- thérapies administrées au patient en parallèle (autres que les soins de soutien)
- stade de sévérité de la maladie
- CRP et D-dimères
- RT PCR naso-pharyngée et RT PCR sang, jusqu'à négatification
- date de fin des symptômes, le cas échéant (en lien ou non avec la transfusion du plasma convalescent COVID-19)
- devenir du patient : sortie d'hospitalisation, décès (date)

## **9. Evaluation de l'intérêt du plasma convalescent COVID-19**

### **Elle porte sur :**

1. la survie sans besoin d'utilisation d'un ventilateur (y compris ventilation non invasive, VNI score OMS < 5) ou d'un traitement complémentaire à J14. Ainsi, les événements considérés sont la nécessité de l'utilisation d'un ventilateur (y compris la ventilation non invasive, VNI) ou la mort.

2. l'évolution clinique : évolution du stade de sévérité de la maladie (selon l'échelle de progression de l'OMS en annexe) entre le stade initial avant transfusion et le stade en post-transfusion « immédiat » entre J2 et J4 puis à J7, J14, J21, J28 post- transfusion ainsi qu'à la sortie de l'établissement de santé.

Tous les patients recevant le PCC dans le cadre de ce PUT sont suivis et surveillés selon les modalités décrites par le protocole. Les données collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par l'EFS qui les transmet à l'ANSM tous les 6 mois sous la forme d'un rapport de synthèse comportant

l'ensemble des données recueillies, notamment les caractéristiques des patients traités, les modalités effectives d'utilisation du PCC, les données d'efficacité et d'hémovigilance et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du PCC.

## 10. Traçabilité

La traçabilité est assurée par la tenue du dossier transfusionnel (cf INSTRUCTION N° DGS/PP4/DGOS/PF2/2021/230 du 16 novembre 2021 relative à la réalisation de l'acte transfusionnel.) 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 par du PCC 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 la décision 10 mars 2020 définissant les principes de bonnes pratiques prévus à l'article L. 1222-12 du code de la santé publique

\*\*\*\*\*

### WHO progression scale

Ordinal Scale for Clinical Improvement		
Patient State	Descriptor	Score
<i>Uninfected</i>	No clinical or virological evidence of infection	0
<i>Ambulatory</i>	No limitation of activities	1
	Limitation of activities	2
<i>Hospitalized Mild disease</i>	Hospitalized, no oxygen therapy	3
	Oxygen by mask or nasal prongs	4
<i>Hospitalized Severe Disease</i>	Non-invasive ventilation or high-flow oxygen	5
	Intubation and mechanical ventilation	6
	Ventilation + additional organ support – pressors, RRT, ECMO	7
<i>Dead</i>	Death	8