

[REVUE DE LA LITTÉRATURE : COVIPLASM/CORIPLASM]

ORSG-CRIMS



Observatoire Régional de la Santé de Guyane
Centre de Ressources de l'Information Sanitaire et Médico-Sociale



Sous la Présidence de
M. Rodolphe ALEXANDRE

Sous la Direction de
Dr. Marie-Josiane CASTOR-NEWTON

Rapport rédigé par
M. Cédric DULONDEL, Chargé d'études documentaires

Conseil d'Administration de l'ORSG-CRISMS

M. ALEXANDRE Rodolphe	Président du CA de l'ORSG-CRISMS.
Mme CHALCO-LEFAY Rolande	Conseillère territoriale.
M. CHEUNG A LONG Claude	Conseiller territorial.
Mme DE BORT Clara	Directrice Générale de l'ARS.
Dr. DEMAR-PIERRE Magalie	Représentant la CME du CHAR.
Dr. KAZANJI Mirdad	Directeur de l'Institut Pasteur de Guyane.
M. LEDY Marc	Président du C.D Ordre des Pharmaciens de Guyane.
Mme LEO Catherine	Conseillère territoriale.
Dr. LOUPEC Roger-Michel	Conseiller territorial.
Dr. N GOMBA WONGOLA Félix	Président de l'Ordre des Médecins.
M. PRIMEROSE Antoine	Président de l'Université de Guyane.
Mme READ Anne-Marie	Conseillère territoriale.
M. RICHARD Patrice	Directeur Général Adjoint Pôle Prévention Solidarité et Santé
M. RICHE David	Président de l'Association des Maires de Guyane.
Mme ROCHEMONT-PIEJOS Cynthia	Présidente de la CGSS.

Conseil Scientifique de l'ORSG-CRISMS

Dr. PLENET Serge	Président du CS de l'ORSG, Biologiste Médical.
M. ou Mme	Directeur (trice) de l'IRDTS de Guyane.
Mme Katia LEGOAZIOU	Chef du service territorial de l'INSEE
M. FLAMAND Claude	Epidémiologiste - Représentant de l'Institut Pasteur.
M. ou Mme	Directeur (trice) de l'IFSI de Guyane.
Mme DE BORT Clara	Directrice Générale de l'ARS.
Dr. NACHER Mathieu	INSERM - CHAR.
Dr. PASCOLINI Etienne	Médecin Conseil de la DRSM Guyane.
Mme PREVOT Ghislaine	Responsable Filière Sciences-vie : IESG .

Equipe de l'ORSG-CRISMS

M. ALLEN Romain	Aide-documentaliste - Service Information.
Mme BOUTIN Jocelyne	GAEP - Service Administration et Finances.
Dr. CASTOR-NEWTON Marie-Josiane	Directrice.
Mme CLARKE Loreinzia	Chargée d'études - Service Etudes.
Mme DANIEL Marie-Thérèse	Responsable - Service Administration et Finances.
M. DULONDEL Cédric	Chargé d'études - Service Information.
Mme GRENIE Edith	Responsable - Service Information.
Mme LARUADE Christelle	Technicienne - Service Information.
Mme MONNY Rose	GAEP - Service Administration et Finances.
Dr. RWAGITINYWA Joseph	Responsable Service Etudes.

Comité de lecture

Dr. CASTOR-NEWTON Marie-Josiane	Directrice.
Mme DANIEL Marie-Thérèse	Responsable Administrative et Financière.
M. DULONDEL Cédric	Chargé d'études - Service Information.
Mme GRENIE Edith	Responsable Service Information.
Mme CLARKE Loreinzia	Chargée d'études - Service Etudes.
Dr. RWAGITINYWA Joseph	Responsable Service Etudes.

OBSERVATOIRE REGIONAL DE LA SANTE DE GUYANE - CRISMS
CENTRE DE RESSOURCES DE L'INFORMATION SANITAIRE ET MEDICOSOCIALE



www.ors-guyane.org -



Observatoire Régional de la Santé de Guyane -



@ORS-Guyane



contact@ors-guyane.org -



0594 29 78 00 – Fax: 0594 29 78 01

Avant-propos

Ce document s'adresse aux personnes qui souhaitent comprendre l'intérêt de l'essai clinique Coviplasm.

Stratégie de recherche : nous avons interrogé les bases de données en libre accès, à savoir, PubMed qui répertorie les articles de périodiques biomédicaux du monde entier, MEDLINE qui est une base de données bibliographique signalétique et analytique interrogeable gratuitement.

Une troisième recherche a été effectuée en utilisant les moteurs de recherches généralistes tels que Google.

Mots-clés employés : Coviplasm, Coriplasm, COVID-19, plasma.

Sommaire

Avant propos	6
Sommaire	7
AXE 1 : Description de l'essai clinique COVIPLASM/CORIPLASM.....	8
AXE 2 : Les données disponibles pour sous-tendre l'utilisation du plasma convalescent COVID-19 dans l'infection au virus SARS-CoV-2.....	9
AXE 3 : Les données relatives à l'utilisation de plasma de convalescents (PC) chez des malades infectés par les précédents "coronavirus émergents" (SARS et MERS).....	10
AXE 4 : Effets indésirables liés à l'administration de plasma de convalescents (PC).....	11
AXE 5 : La position de l'Académie Nationale de Médecine Française sur les immunoglobines hyperimmunes anti-SARS-COV-2	12
AXE 6 : L'avis du Haut Conseil pour la Santé Publique (HCSP) sur l'utilisation de plasma de convalescents chez les malades atteints de Covid-19	14
AXE 7 : Brève revue de la littérature - présentation par ordre chronologique.....	15

AXE 1 : Description de l'essai clinique COVIPLASM/CORIPLASM

« Le Pr Karine LACOMBE, Chef du Service des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital Saint-Antoine – AP-HP, Sorbonne Université, IPLESP UMR-S1136 est l'investigateur principal de cet essai clinique promu par l'AP-HP avec le soutien de l'Inserm ; le Pr Pierre Tiberghien, Etablissement Français du Sang (EFS), Université de Franche Comté, UMR 1098 RIGHT est l'investigateur pour l'EFS, avec le support de l'ensemble des équipes de la Direction de la Recherche et de la Valorisation de l'Innovation de l'EFS.

Cet essai clinique consiste en la transfusion de plasma de patients guéris de la Covid-19 contenant des anticorps dirigés contre le virus, et qui pourrait transférer cette immunité à un patient souffrant de la Covid-19.

Le plasma des personnes qui ont guéri de la Covid-19 contient des anticorps que leur organisme a développés. Ces anticorps pourraient aider les patients en phase aiguë de la maladie à lutter contre le virus. Les prélèvements ciblés par l'EFS ont débuté le mardi 7 avril dans trois régions (Ile-de-France, Grand Est, Bourgogne-Franche-Comté) auprès de premiers malades français guéris de la Covid-19. Les patients guéris de la Covid-19 seront ainsi invités personnellement à donner leur plasma à l'EFS, unique collecteur de sang en France, qui prélèvera 600 ml de plasma chez près de 200 patients guéris, permettant ainsi la mise à disposition de 600 unités de 200 ml de plasma pour l'essai clinique chez les malades. Les donateurs devront être guéris depuis au moins 14 jours. Le prélèvement se fera comme habituellement pour les dons de plasma par plasmaphérèse.

60 patients seront inclus dans l'essai clinique qui se déroulera dans différents hôpitaux de l'AP-HP. La moitié bénéficiera de l'apport en plasma-convalescent. 2 unités de plasma de patient convalescent de 200 à 220 ml chacune seront transfusées au jour 6 (+/- 1 jour) de début des symptômes cliniques. En l'absence d'événements indésirables aigus et imprévus chez les trois premiers patients, 2 unités seront transfusées 24 heures après les 2 premières, soit un total de 4 unités par patient. Une première évaluation est attendue deux à trois semaines après le début de l'essai clinique. En fonction de l'efficacité du traitement et de l'absence d'apparition d'effets secondaires délétères, l'essai clinique pourra être élargi à un nouveau groupe de patients.

L'essai clinique Coviplasm est un essai randomisé imbriqué dans l'essai de la plate-forme CORIMUNO-19, une étude promue au design très original par l'AP-HP et permettant la réalisation rapide et simultanée d'essais contrôlés randomisés de médicaments, notamment des médicaments immuno-modulateurs, chez des patients hospitalisés pour une infection à Covid-19. » [extrait communiqué - Source : AP-HP/Inserm → [Covid-19 / 4 avril 2020](#)]

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

« La 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 de la 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, de nombreuses 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 SARSCoV 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 ».

[Extrait protocole - Source : ANSM → [Protocole d'utilisation thérapeutique - Plasma convalescent COVID-19 - Infection par le coronavirus SARS-CoV-2 \(maladie COVID-19 – 30 avril 2020 ci-joint\)](#)]

AXE 3 : Données relatives à l'utilisation de plasma de convalescents (PC) chez des malades infectés par les précédents "coronavirus émergents" (SARS et MERS)

Peu d'études ont été publiées sur le sujet. Toutes sont des études observationnelles.

L'étude de Chen et al. est celle qui a porté sur le plus grand nombre de sujets. Il s'agit d'une étude observationnelle non comparative qui a évalué l'efficacité du plasma de convalescents chez 80 patients hospitalisés pour SRAS à Hong-Kong. Une évolution favorable était définie comme une sortie de l'hôpital au plus tard 22 jours après les premiers symptômes du SRAS. Une évolution défavorable était définie comme un décès ou une durée d'hospitalisation supérieure à 22 jours. Trente-trois patients ont eu une évolution favorable. Ils avaient reçu le plasma de convalescents plus tôt que ceux ayant eu une évolution défavorable (11,7 jours vs 16 jours, $p < 0,001$). Les 48 patients qui ont reçu le plasma de convalescents avant le 14^e jour d'évolution clinique ont eu plus fréquemment une évolution favorable que ceux ayant reçu le plasma après J14 (58,3 % vs 15,6 %, $p < 0,001$). Les 30 patients qui avaient un test positif par RT-PCR et une sérologie négative au moment de l'administration du plasma ont eu plus fréquemment une évolution favorable que ceux qui avaient déjà une sérologie positive (66,7 % vs 20 %, $p < 0,001$). Le taux de létalité global observé chez les 80 patients qui ont reçu du plasma de convalescents était de 12,5 %, comparativement au taux de létalité global de 17 % observé à Hong-Kong pendant la même période. Il n'a pas été rapporté d'effets indésirables notables à l'issue de l'administration du plasma.

Cette étude et 7 autres, d'effectifs moindres, ont fait l'objet d'une analyse systématique de l'efficacité de l'administration de plasma de convalescents, de sérum ou d'immunoglobulines hyperimmunes dans les infections respiratoires aiguës graves d'origine virale (SRAS et grippe grave), Il ressort de cette analyse que l'administration de plasma de convalescents pourrait réduire la mortalité, à condition de l'administrer précocement après le début des symptômes.

Dans l'infection à MERS-CoV, l'utilisation de plasma de convalescents au cours de l'épidémie survenue en Corée en 2015 a fait l'objet d'une publication. Du plasma de convalescents a été administré à 3 patients sélectionnés comme les plus graves dans un groupe de 15 patients ayant développé une défaillance respiratoire. Les 3 patients sont sortis vivants de l'hôpital. Une activité neutralisante n'a été identifiée que chez deux des quatre donneurs dont le plasma a été administré aux 3 patients. Cette étude ne permet pas de conclure à l'efficacité du plasma de convalescents dans les formes graves d'infection à MERS-CoV.

Le niveau de preuve qu'apportent ces différentes études en termes d'efficacité du traitement par plasma de convalescents reste globalement faible. **Source : [HCSP - avis Utilisation de plasma de convalescents chez les malades atteints de Covid-19 \(4 mai 2020\)](#)**

AXE 4 : Effets indésirables liés à l'administration de plasma de convalescents (PC)

Les effets indésirables, survenant chez les receveurs de produits sanguins labiles, doivent faire l'objet d'une déclaration dans le cadre de l'hémovigilance.

Il existe 2 types de complications potentiellement graves à l'occasion de transfusions de plasma :

- les syndromes de détresse respiratoire aiguë (TRALI pour *Transfusion Related Acute Lung Injury*) et,
- les manifestations allergiques.

Toutefois, les mesures de prévention (sélection des donneurs) mises en œuvre ont réduit considérablement le nombre de cas de TRALI immunologiques

Toute réaction d'hypersensibilité immédiate grave, survenant en cours d'une transfusion de plasma, comme pour tous les PSL, doit faire l'objet d'explorations allergologiques immédiates (dosages d'histamine et de tryptase) afin de contribuer à l'identification du mécanisme de la réaction et d'explorations allergologiques à distance (4 à 6 semaines). [Extrait site web –

Source : [Haute Autorité de Santé \(HAS\) - Quelle place pour la transfusion des plasmas thérapeutiques ? \(décembre 2016\)](#)

AXE 5 : Position de l'Académie Nationale de Médecine Française sur les immunoglobines hyperimmunes anti-SARS-COV-2

« Aucun traitement antiviral n'a, à l'heure actuelle, clairement démontré son efficacité dans le traitement de la COVID-19. L'amélioration spontanée, chez la plupart des malades, traduit la réponse immunitaire protectrice liée en particulier aux anticorps neutralisants. La sérothérapie, dont le principe est très ancien, a été utilisée dans les épidémies récentes par les virus Chikungunya, Ebola mais aussi SARS-CoV-1, MERS-CoV et A/H1N1. Dans la COVID-19, deux publications préliminaires portant l'une sur 10 patients, l'autre sur 5 patients, ont montré que l'utilisation de plasmas de patients convalescents était bien tolérée et pouvait améliorer l'évolution clinique de formes graves de la COVID-19 en neutralisant la charge virale et en diminuant rapidement la CRP. Aussi, même si l'interprétation de ces résultats préliminaires est discutable en l'absence de groupe témoin et en raison de la très petite taille des effectifs, la Food and Drug Administration a récemment approuvé le principe de ce traitement et de nombreux essais ont débuté ou vont débuter aux États-Unis et en France pour en évaluer les bénéfices et les risques.

Si l'utilisation du plasma total permet de répondre en urgence à des situations cliniques préoccupantes, elle présente cependant un certain nombre d'inconvénients : la nature, le titre et le pouvoir neutralisant des anticorps sont très variables d'un donneur à l'autre. De plus, les risques liés à la présence de citrate, au volume perfusé chez des patients fragiles, à la possible transmission d'agents infectieux et au transfert de molécules pro-inflammatoires ne sont pas négligeables.

L'Académie Nationale de Médecine recommande de constituer dès à présent des pools de plasmas prélevés chez des sujets immunisés (convalescents ou guéris), ayant des titres d'anticorps élevés, afin de préparer des immunoglobulines hyperimmunes (IGHI) dans les règles de l'art. Les avantages sont évidents : risque de transmission virale réduit grâce aux procédés d'inactivation, meilleure qualification du produit, amélioration de la qualité scientifique et du niveau de preuve des études qui seront menées du fait de la standardisation des lots, apport d'immunoglobulines antipneumococciques et antigrippales chez des sujets à risque de surinfection. Les IGHI pourraient être utilisées non seulement en traitement des formes graves, comme rapporté dans les 2 publications chinoises, mais surtout lors de la sortie du confinement, en association avec le dépistage sérologique, en prévention chez les proches séronégatifs de patients infectés par le SARS-CoV2, en particulier dans les EHPAD.

Elles pourraient aussi être utilisées dès le début de l'infection chez les sujets fragiles (très âgés, cancéreux, immunodéprimés, etc.) à risque de développer une forme grave.

La France a les moyens scientifiques et industriels pour initier au plus vite des essais thérapeutiques et un programme de production qui pourrait avoir un impact rapide et important dans le traitement et la prévention de cette infection. C'est une urgence car la production industrielle et la mise sur le marché d'anticorps monoclonaux recombinants, indispensable pour l'avenir, nécessitera plus de temps ». [Extrait communiqué – source : Académie Nationale de Médecine → [Immunoglobulines hyperimmunes anti-SARS-CoV-2, un choix stratégique urgent – 8 avril 2020](#)]

AXE 6 : Avis du Haut Conseil pour la Santé Publique (HCSP) sur l'utilisation de plasma de convalescents chez les malades atteints de Covid-19

« Extrait de l'avis rendu : le plasma de patients guéris de la Covid-19 contient en effet des anticorps, qui, administrés à un patient infecté par le SARS-CoV-2, pourraient aider à la guérison.

Plusieurs essais thérapeutiques sont en cours pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de cette stratégie thérapeutique, dont 2 essais conduits en France (essais Coriplasm et Coriplasmic).

Le HCSP recommande de privilégier, chaque fois que possible, l'utilisation de plasma de convalescents dans le cadre des essais thérapeutiques menés en France. Dans le cas où l'inclusion du patient dans un essai n'est pas possible, le HCSP recommande d'autoriser l'utilisation thérapeutique de plasma de convalescents en dehors d'un essai thérapeutique en retenant les mêmes indications que celles définies par les critères d'inclusion dans les essais thérapeutiques en cours en France.

Enfin, pour un nombre limité de situations particulières, le HCSP propose que l'utilisation de plasma thérapeutique puisse être discutée de façon collégiale par les professionnels de santé prenant en charge le patient ». [Extrait site web : **Source : [HCSP - avis Utilisation de plasma de convalescents chez les malades atteints de Covid-19 \(4 mai 2020\)](#)**]

AXE 7 : Brève revue de la littérature - présentation par ordre chronologique

[Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients \(National Academy of Sciences of United States of America – 6 avril 2020\)](#)

Résumé : « La COVID-19 est actuellement une grande menace pour la santé mondiale. Cependant, aucun agent antiviral spécifique n'est disponible pour son traitement. Dans ce travail, nous explorons la faisabilité d'une transfusion de plasma convalescent (TPC) pour sauver des patients sévères. Les résultats de 10 cas adultes sévères ont montré qu'une dose (200 ml) de PC était bien tolérée et pouvait augmenter ou maintenir de manière significative les anticorps neutralisants à un niveau élevé, conduisant à la disparition de la virémie en 7 jours. Pendant ce temps, les symptômes cliniques et les critères paracliniques se sont rapidement améliorés en 3 jours. L'examen radiologique a montré divers degrés d'absorption des lésions pulmonaires en 7 jours. Ces résultats indiquent que la PC peut servir d'option de sauvetage prometteuse pour la COVID-19 sévère, tandis que l'essai randomisé est justifié ».

[Convalescent Plasma as a Potential Therapy for COVID-19 \(Source : The Lancet – 27 avril 2020\)](#)

Résumé : « [...] Le plasma convalescent ou les immunoglobulines ont été utilisés en dernier recours pour améliorer le taux de survie des patients atteints du SRAS dont l'état a continué de se détériorer malgré le traitement par la méthylprednisolone puisée. De plus, plusieurs études ont montré une durée d'hospitalisation plus courte et une mortalité plus faible chez les patients traités par plasma convalescent que ceux qui n'ont pas été traités par plasma convalescent. En 2014, l'utilisation de plasma convalescent prélevé sur des patients guéris du virus Ebola a été recommandée par l'OMS comme traitement empirique pendant les flambées. Un protocole d'utilisation du plasma de convalescence dans le traitement du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient a été établi en 2015. En ce qui concerne les patients infectés par le virus de la grippe A pandémique 2009 H1N1 (H1N1pdm09), une étude de cohorte prospective par Hung et ses collègues a montré une réduction significative du risque relatif de mortalité (odds ratio 0-20 [IC 95% 0,06-0,69], p = 0,01) pour les patients traités par plasma convalescent. De plus, dans une analyse de sous-groupe, la charge virale après un traitement au plasma convalescent était significativement plus faible aux jours 3, 5 et 7 après l'admission en unité de soins intensifs.

Aucun événement indésirable n'a été observé. Un essai contrôlé randomisé multicentrique, prospectif, en double aveugle, mené par Hung et ses collègues, a montré que l'utilisation de plasma convalescent de patients qui se sont rétablis de l'infection par le virus de la grippe A H1N1pdm09 pour traiter les patients atteints d'une infection grippale A H1N1 grave était associée à

une charge virale plus faible et à une réduction mortalité dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes. Une méta-analyse réalisée par Mair-Jenkins et ses collègues a montré que la mortalité avait diminué après avoir reçu diverses doses de plasma de convalescence chez des patients atteints d'infections respiratoires aiguës sévères, sans événements indésirables ni complications après le traitement. Une autre méta-analyse de Luke et ses collègues a identifié huit études portant sur 1703 patients atteints de 1918 pneumonie de 1918 à 1925 qui ont reçu une perfusion de produits sanguins humains de convalescence grippale, qui ont montré une réduction absolue groupée de 21% (IC à 95% 15-27; $p < 0,001$) dans le taux de mortalité global brut à faible risque de biais.

Une explication possible de l'efficacité de la thérapie par plasma convalescent est que les anticorps du plasma convalescent pourraient supprimer la virémie. [...] La virémie atteint un pic au cours de la première semaine d'infection dans la plupart des maladies virales. Le patient développe généralement une réponse immunitaire primaire aux jours 10 à 14, suivie d'une clairance virale. Par conséquent, en théorie, il devrait être plus efficace d'administrer le plasma convalescent au début de la maladie. Cependant, d'autres traitements pourraient avoir un effet sur la relation entre le plasma convalescent et le niveau d'anticorps, y compris les médicaments antiviraux, les stéroïdes et les immunoglobulines intraveineuses.

Selon l'OMS, la gestion de COVID-19 s'est principalement concentrée sur la prévention des infections, la détection et le suivi des cas et les soins de soutien. Cependant, aucun traitement anti-SRAS-CoV-2 spécifique n'est recommandé en raison de l'absence de preuves. Plus important encore, les lignes directrices actuelles soulignent que les corticostéroïdes systématiques ne doivent pas être administrés systématiquement pour le traitement de COVID-19, ce qui était également la recommandation de Commnt dans The Lancet. Les preuves montrent que le plasma convalescent de patients qui se sont rétablis d'infections virales peut être utilisé comme traitement sans survenue d'événements indésirables graves. Par conséquent, il pourrait être utile de tester l'innocuité et l'efficacité de la transfusion de plasma convalescent chez les patients infectés par le SRAS-CoV-2 ».

Effectiveness of Convalescent Plasma Therapy in Severe COVID-19 Patients (Source : PNAS – 28 avril 2020)

Résumé : « Actuellement, il n'existe aucun agent antiviral spécifique approuvé pour la nouvelle maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). Dans cette étude, 10 patients sévères confirmés par un test d'ARN viral en temps réel ont été recrutés prospectivement. Une dose de 200 ml de plasma convalescent (PC) provenant de donneurs récemment récupérés avec des titres d'anticorps neutralisants supérieurs à 1: 640 a été transfusée aux patients en complément des soins de soutien maximaux et des agents antiviraux. Le critère d'évaluation principal était la sécurité de la transfusion CP. Les deuxièmes critères étaient l'amélioration des symptômes cliniques et des paramètres de laboratoire dans les 3 jours après transfusion CP. Le délai médian entre le début de la maladie et la transfusion de CP était de 16,5 jours. Après transfusion de CP, le niveau d'anticorps neutralisants a augmenté rapidement jusqu'à 1: 640 dans cinq cas, tandis que celui des quatre autres cas s'est maintenu à un niveau élevé (1: 640). Les symptômes cliniques ont été significativement améliorés avec une augmentation de la saturation en oxyhémoglobine en 3 jours. Plusieurs paramètres avaient tendance à s'améliorer par rapport à la prétransfusion, notamment l'augmentation du nombre de lymphocytes ($0,65 \times 10^9 / L$ contre $0,76 \times 10^9 / L$) et la diminution des protéines C-réactives ($55,98 \text{ mg} / L$ contre $18,13 \text{ mg} / L$). Les examens radiologiques ont montré différents degrés d'absorption des lésions pulmonaires en 7 jours. La charge virale était indétectable après transfusion chez sept patients ayant déjà eu une virémie. Aucun effet indésirable grave n'a été observé. Cette étude a montré que le traitement par CP était bien toléré et pouvait potentiellement améliorer les résultats cliniques en neutralisant la virémie dans les cas graves de COVID-19. La dose et le moment optimaux, ainsi que l'avantage clinique de la thérapie CP, doivent être étudiés plus avant dans des essais bien contrôlés plus importants ».

Get rid of the bad first: Therapeutic plasma exchange with convalescent plasma for severe COVID-19 (Academy of Sciences of United States of America – 12 mai 2020)

Résumé : « Nous avons lu l'article de Duan et al. avec un grand intérêt et sommes profondément impressionnés par les résultats prometteurs pour les patients atteints de coronavirus sévère 2019 (COVID-19) dans le monde. Les auteurs ont transfusé du plasma de convalescence (PC) à 10 patients en moyenne 15,7 jours après le début des symptômes. Cependant, seuls 3 des 10 états respiratoires des patients, ainsi que les paramètres de laboratoire, se sont améliorés après transfusion PC. Dans une étude similaire réalisée en Chine, la PC a été transfusée à cinq patients en moyenne 21 jours après l'apparition des symptômes et en moyenne le septième jour de la thérapie par ventilation mécanique. Dans cette étude, il a été signalé que, bien que la température corporelle se soit normalisée en 3 jours, le score d'évaluation de la défaillance d'organe

séquentielle, PaO₂ / FiO₂ et les paramètres inflammatoires (protéine C réactive [CRP], procalcitonine et interleukine 6 [IL-6]) se sont améliorés. Il a également été souligné dans une série de cas récemment publiée que des indicateurs inflammatoires élevés (IL-6 et CRP) sont associés à une issue fatale et à la mortalité. Bien que nous apprécions les efforts des auteurs et les résultats de ces études, nous pensons que le traitement immunomodulateur devrait être effectué plus tôt et plus efficacement chez les patients atteints de COVID-19 sévère.

Dans la grande série de cas de COVID-19, une thrombocytopénie était présente chez 20 à 57,7% des patients sévères atteints d'insuffisance multiviscérale. De plus, une lactate déshydrogénase élevée était présente chez la majorité (58,2%) des patients sévères. Cette situation est cohérente avec la défaillance multiviscérale associée à la thrombocytopénie (TAMOF) dans laquelle une reconnaissance précoce et un échange plasmatique thérapeutique rapide (EPT) améliorent considérablement les résultats. Le EPT agit en éliminant les médiateurs pro- et anti-inflammatoires, en reconstituant les protéines de coagulation et en rétablissant l'activité d'ADAMTS-13. Compte tenu des cas graves de COVID-19 comme TAMOF une EPT rapide devrait être l'option de traitement préférée. À la lumière des résultats de Duan et al. et Shen et al., nous recommandons l'ETP précoce par PC comme fluide de remplacement ; 1,5 volume de plasma du patient doit être retiré pour une clairance efficace des cytokines. L'exécution d'une ETP avec CP permettra d'éliminer les cytokines pro-inflammatoires chaotiques ainsi que les effets positifs de la transfusion de PC. Il est évident que plus de PC seront nécessaires pour cette procédure que la transfusion de PC conventionnelle, mais nous pensons que cela ne sera pas un problème car il y a 319 064 personnes récupérées dans le monde au 8 avril 2020. Néanmoins, plus de PC peut accélérer le processus de guérison.

La synchronisation des traitements immunomodulateurs dans les cas de situations cliniques caractérisées par une hypercytokinémie est cruciale et l'initiation précoce du traitement est associée à de meilleurs résultats. Chez les patients atteints de COVID-19 sévère, il a été rapporté que les facteurs inflammatoires associés aux maladies contenant principalement de l'IL-6 étaient significativement augmentés vers 7 à 14 jours après le début, ce qui a également contribué à l'aggravation de la maladie. La PC a été transfusée en moyenne 15,7 et 21 jours après l'apparition des symptômes dans ces études. Compte tenu de l'évolution physiopathologique de la maladie, ce délai est relativement tardif pour le traitement immunomodulateur.

Jusqu'à ce que des vaccins pour COVID-19 soient disponibles, il est évident que de nouvelles options de traitement pour augmenter les cas graves sont nécessaires de toute urgence pour réduire la mortalité. Nous suggérons que l'ETP appliqué avec PC devrait être considéré comme une option thérapeutique chez les patients COVID-19 sévères dans la première semaine de l'apparition des symptômes ».

Convalescent Plasma Transfusion for the Treatment of COVID-19: Systematic Review (Source : Wiley – Mai 2020)

Résumé : « L'émergence récente de la pandémie de coronavirus 2019 (COVID-19) a réévalué l'utilité de la transfusion plasmatique convalescente (TPC). Cette revue a été réalisée pour évaluer l'efficacité de la thérapie TPC chez les patients COVID-19 sur la base des publications rapportées jusqu'à ce jour. À notre connaissance, il s'agit de la première revue systématique du plasma convalescent sur les résultats cliniquement pertinents chez les personnes atteintes de COVID-19. Les bases de données PubMed, EMBASE et Medline ont été recherchées jusqu'au 19 avril 2020. Tous les enregistrements ont été triés selon les critères d'éligibilité du protocole. Nous avons inclus cinq études rapportant la TPC aux patients COVID-19. Les principales conclusions des données disponibles sont les suivantes :

- (a) Le plasma convalescent peut réduire la mortalité chez les patients gravement malades.
- (b) Une augmentation des titres d'anticorps neutralisants et une disparition de l'ARN du SRAS-CoV-2 ont été observées chez presque tous les patients après un traitement par TPC et,
- (c) Un effet bénéfique sur les symptômes cliniques après administration de plasma convalescent.

Sur la base des données scientifiques limitées, la thérapie TPC chez les patients COVID-19 semble sûre, cliniquement efficace et réduit la mortalité. Des études cliniques multicentriques de grande envergure bien conçues doivent être menées d'urgence pour établir l'efficacité de la TPC chez les patients COVID-19 ».

Utilisation du plasma de personnes ayant guéri de la COVID-19 pour traiter d'autres personnes atteintes de COVID-19 (Source : Cochrane – Mai 2020)

Résumé : « La COVID-19 est une maladie respiratoire hautement infectieuse causée par une nouvelle souche de coronavirus. L'épidémie s'est rapidement propagée dans le monde entier. Certaines personnes infectées par ce virus peuvent ne pas présenter de signes de la maladie mais d'autres peuvent développer des symptômes, notamment de la fièvre, de la toux, un essoufflement et un mal de gorge. Dans certains cas, l'infection est plus grave et peut provoquer de graves difficultés respiratoires, entraînant une hospitalisation, une admission aux soins intensifs voire le décès du patient. Il n'existe actuellement aucun vaccin ni traitement spécifique.

Les personnes qui ont guéri de la COVID-19 développent des défenses naturelles contre la maladie sous la forme d'anticorps présents dans leur sang. Ces anticorps se trouvent dans une fraction du sang appelée plasma. Le plasma provenant de dons de sang de patients guéris, qui contient des anticorps contre le virus de la COVID-19, peut être utilisé pour faire deux préparations.

Premièrement, le plasma de convalescents, qui est le plasma contenant ces anticorps. Deuxièmement, une immunoglobuline hyperimmune, qui est plus concentrée et contient donc plus d'anticorps.

Le plasma de convalescents et l'immunoglobuline hyperimmune ont été utilisés avec succès pour traiter d'autres virus respiratoires. Ces traitements (administrés par perfusion ou injection) sont généralement bien tolérés, mais des effets indésirables peuvent se produire.

Principaux résultats

Nous avons inclus huit études achevées, comptant 32 participants qui avaient reçu du plasma de convalescents. Les traitements n'étaient affectés au hasard aux participants dans aucune de ces études (or, les essais randomisés produisent les données les plus probantes). Aucune des études n'incluait un groupe témoin de sujets n'ayant pas reçu de plasma de convalescents.

Tous les participants aux études étaient vivants à la fin du suivi mais tous n'étaient pas encore sortis de l'hôpital. Le suivi variait de 3 à 37 jours après le traitement avec le plasma de convalescents.

Six études ont utilisé le niveau d'assistance respiratoire dont les participants avaient besoin comme mesure du rétablissement. L'assistance respiratoire comprenait l'oxygénothérapie, la ventilation mécanique et la nécessité d'une machine spéciale qui oxygène le sang. Les six études ont toutes fait état d'une amélioration clinique chez au moins certains de leurs participants. Mais, il reste à savoir si cette amélioration était liée au plasma de convalescents, à un autre traitement ou à l'évolution naturelle de la maladie.

Six études ont fait état du temps écoulé avant la sortie de l'hôpital pour certains de leurs participants, qui avaient tous reçu du plasma de convalescents. Le délai de sortie variait de 4 à 35 jours après le traitement au plasma de convalescents.

Six études portaient sur des participants atteints de COVID-19 sévère. L'état de la plupart de ces patients s'était amélioré au moment de la visite de suivi finale. Mais, cette amélioration peut être due à un autre traitement, à l'évolution naturelle de la maladie ou au traitement avec le plasma de convalescents.

Deux participants ont fait état d'effets indésirables liés au plasma de convalescents. Un participant a développé une fièvre et un deuxième a subi un choc anaphylactique (réaction allergique grave) au début de la transfusion.

Niveau de confiance de données probantes

Notre certitude (confiance) vis-à-vis des données probantes était très limitée car les études n'étaient pas randomisées et n'utilisaient pas des méthodes fiables pour la mesure des résultats. De plus, elles n'incluaient qu'un petit nombre de participants, qui ont reçu divers traitements en plus du plasma de convalescents, et certains avaient des problèmes de santé sous-jacents.

Conclusion

Nous sommes très incertains quant à l'efficacité du plasma provenant de personnes guéries de la COVID-19 pour traiter les personnes en phase active de la maladie. Les études terminées que nous avons trouvées étaient de mauvaise qualité et leurs résultats pourraient être dus à l'évolution naturelle de la maladie ou à d'autres traitements que les participants ont reçus aussi bien qu'au plasma de convalescents. Cependant, nos recherches ont permis de trouver 48 études en cours : 47 évaluant le plasma de convalescents et 1 évaluant les immunoglobulines hyperimmunes, dont 22 sont randomisées. Nous ajouterons les résultats de ces études à notre revue lorsqu'elles seront terminées.

Conclusions des auteurs :

Nous avons identifié huit études (sept séries de cas et une étude prospective d'intervention sur un seul bras) totalisant 32 participants (extrêmes de 1 et 10). La plupart des études a évalué les risques de l'intervention ; elles ont signalé deux événements indésirables (potentiellement de grade 3 ou 4), dont l'un était un événement indésirable grave. Nous ne pouvons pas savoir avec certitude si le plasma de convalescents est efficace pour traiter les personnes hospitalisées pour une COVID-19. Les études ont rapporté des résultats incohérents, ce qui rend difficile la comparaison des résultats et la formulation de conclusions. Nous avons identifié des données probantes de très faible niveau de confiance sur l'efficacité et la tolérance du traitement avec du plasma de convalescents des personnes atteintes de la COVID-19. Toutes les études présentaient un risque élevé de biais et la qualité des rapports était médiocre.

Aucun ECR ou étude contrôlée non randomisée évaluant les bénéfices et les risques du plasma de convalescents n'a été réalisé. Il y a 47 études en cours qui évaluent le plasma de convalescents, dont 22 sont des ECR, et un essai qui évalue l'immunoglobuline hyperimmune. Nous mettrons à jour cette revue, dans le cadre d'une revue systématique dynamique, sur la base de recherches mensuelles dans les bases de données et les registres susmentionnés. Ces mises à jour sont susceptibles de donner des résultats différents de ceux présentés ici ». [résumé en intégralité]

OBSERVATOIRE REGIONAL DE LA SANTE DE GUYANE - CRISMS
CENTRE DE RESSOURCES DE L'INFORMATION SANITAIRE ET MEDICOSOCIALE



www.ors-guyane.org -



Observatoire Régional de la Santé de Guyane -



@ORS-Guyane



contact@ors-guyane.org -



0594 29 78 00 – Fax: 0594 29 78 01