Le plasma dans la covid19

Pr Karine Lacombe
SMIT St Antoine, APHP, Paris
Sorbonne-Université

Liens d'intérêt au 26/11/2020*

- **COVID:** aucun

- **VIH-hépatites virales chroniques:**
  - Réunions d'experts: ViiV Healthcare, MSD, Abbvie, Gilead, Janssen
  - Soutien participation conférences: Overcome, MSD, Abbvie, Gilead, Janssen
  - Formation médicale: MSD, Abbvie, Gilead, Janssen
  - Recherche clinique : soutien institutionnel par ViiV Healthcare, MSD, Abbvie, Gilead, Janssen

* 36 mois précédent cette présentation

Utiliser le plasma ou sérum de patients convalescents pour guérir ou prévenir une maladie

A propos du 1er prix Nobel de Médecine en 1901

Adolf von Behring médecin allemand et premier lauréat du prix Nobel de physiologie ou de médecine en 1901 pour avoir découvert le sérum* de l'antitoxine de la diphtérie (1890) et du tétanos (1890) et démontré un transfert de l'immunité (avec Kitasato Shibasaburō, médecin japonais).

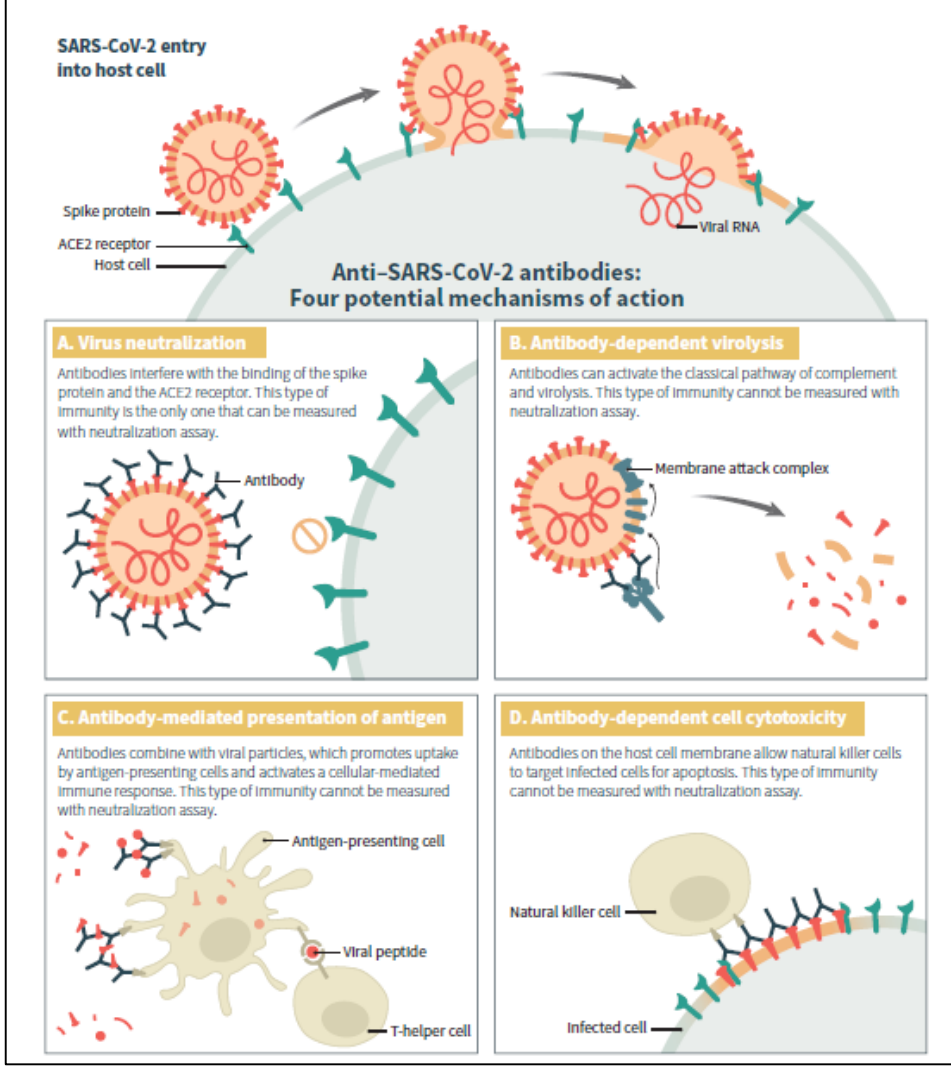
Par ailleurs :

- Charles Richet: sérum anti staphylocoque (1888) sérum anti tuberculeux (1890)
- Albert Calmette: sérum antivenimeux (1890)
- Emile Roux: sérum antidiphtérique (1894)

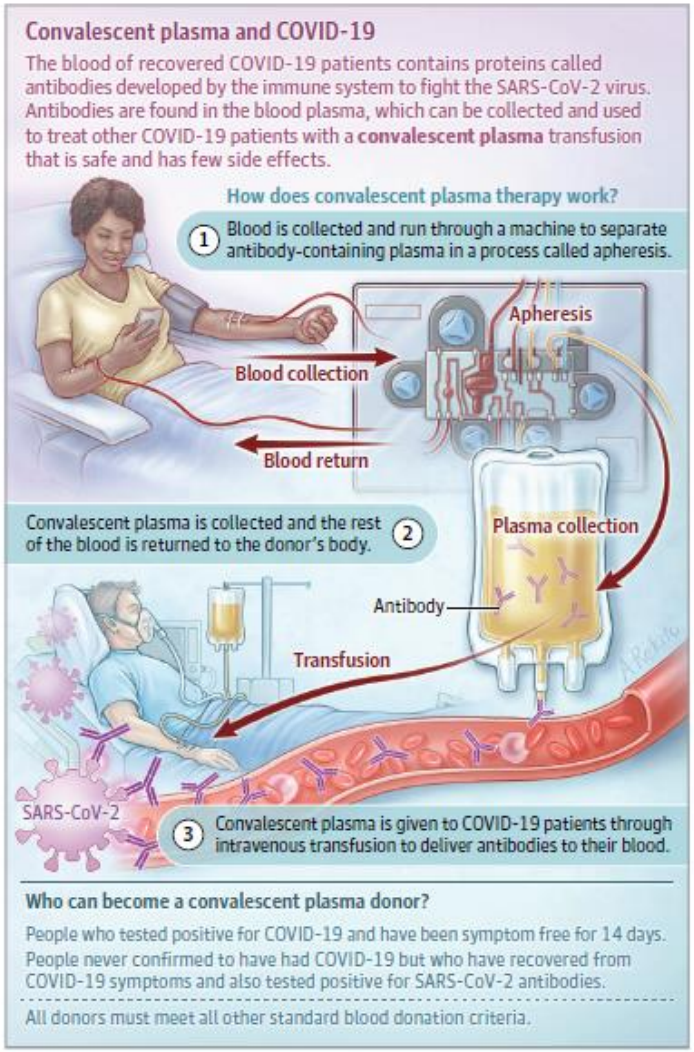
** Le sérum: un plasma dépourvu de facteurs de la coagulation*

4 mécanismes d'action potentiels des Ac anti-SARS-CoV2

- Neutralisation des virions
- Virolyse anticorp s-dépendant
- Présentation d'Ag anticorps-médié
- Cytotoxicité Ac-médiée (apoptose par attraction des cellules NK)



Devasenapathy et al, CMAJ 2020



JAMA patient page 2020

Convalescent donor selection

Standard eligibility criteria, including a delay of 14 days since COVID-19 symptoms resolution (fever, dyspnea)

Apheresis : standard procedure, 650 ml

Frequency : up to 3 times with a minimum of 15 days interval (per standard regulation)

Donor qualification:

Neutralizing activity titer >= 1/40 and/or Euroimmun Elisa ratio > 5,6

Plasma:

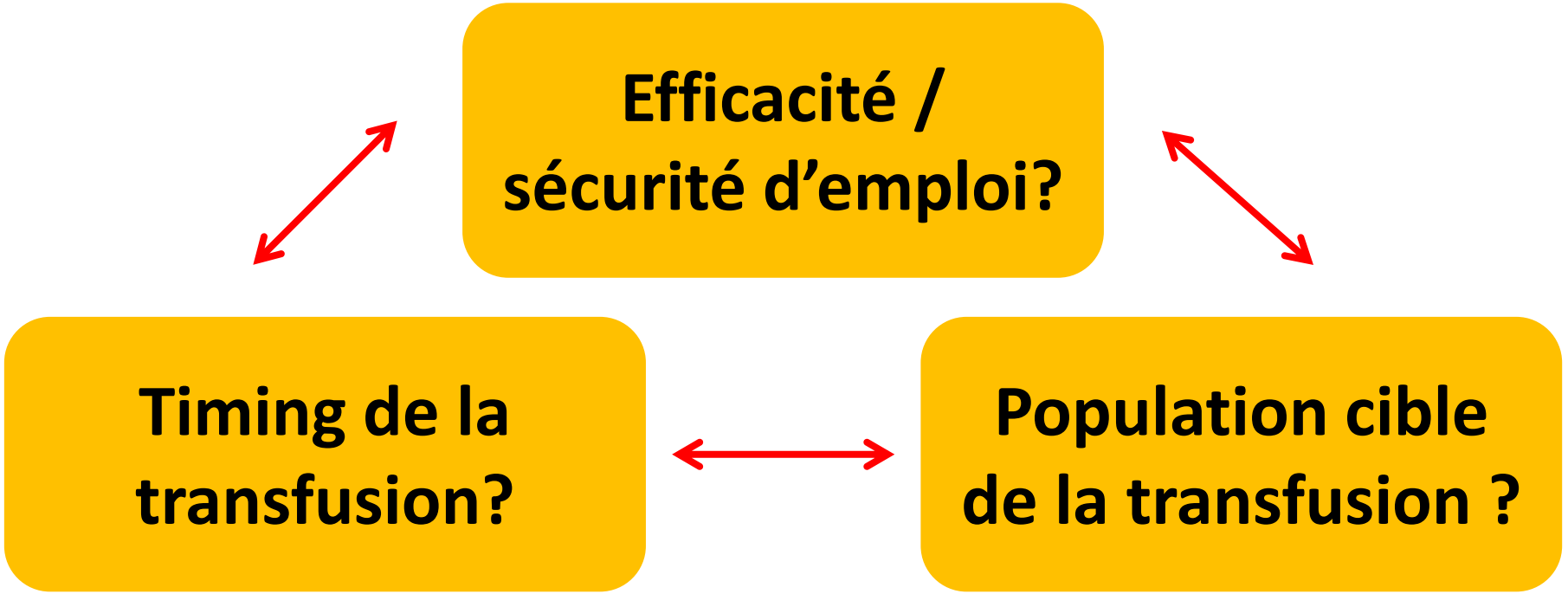
Pathogen reduced (Intercept) and cryopreserved for use as:

- Convalescent plasma (neutralizing titer >= 1/40)
- Standard plasma (neutralizing titer < 1/40)

From 07/04 to 12/06:

- 2869 plasma donations (apheresis)
- 64 to 55% qualified donations
- 4700 qualified convalescent plasma units (200 to 220 ml/unit)

Enjeu autour de l'utilisation du plasma convalescent covid19



Sécurité d'emploi

Transfusion reactions associated with COVID-19 convalescent plasma therapy for SARS-CoV-2

- 427 transfusions to 215 patients
- 55 reactions (12,9% incidence), among which 13 (3,1%) were attributed to transfusion (FNRH, TACO mainly)
- 42 reactions (fever, hypoxia) (9,8%) were attributed to underlying disease

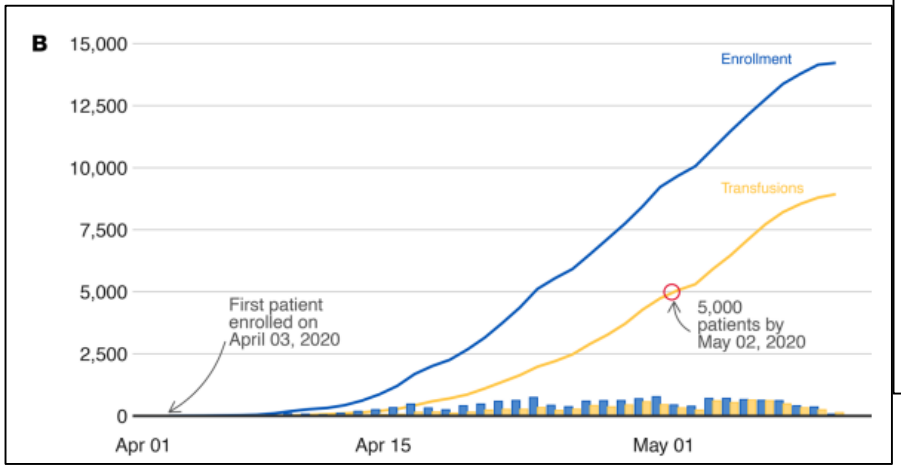


Table 2. Serious adverse event characteristics (n = 5,000)

Four-hour reports	Reported (n = 36)	Related[A] (n = 25)	Estimate (95% CI)
Mortality	15	4	0.08% (0.03%, 0.21%)
Transfusion-associated circulatory overload	7	7	0.14% (0.07%, 0.29%)
Transfusion-related acute lung injury	11	11	0.22% (0.12%, 0.39%)
Severe allergic transfusion reaction	3	3	0.06% (0.02%, 0.18%)
Seven-day reports			
Mortality	602		14.9% (13.8%, 16.0%)[B]

[A]This category of serious adverse events (SAE) reports the aggregate total of possibly, probably and definitely related SAEs, as attributed based on the site investigator's determination. The estimate is based on the number of related SAEs relative to the denominator of 5,000. [B]The estimated 7-day mortality rate is based on a Kaplan-Meier estimate using all reported deaths. See Methods for further estimation details including handling of censoring due to ongoing data collection.

Joyner, JCI 2020. Nguyen, Transfusion, 2020

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE

24 avril 2020

Plasma convalescent COVID-19

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

Efficacité du plasma / covid19 modéré – sévère mais non critique

Essai	n	% cas modérés / sévères	Temps médian Début S. / transfusion	Titre Ac plasma	Nb de poches / volume plasma	OR amélioration clinique	OR mortalité 28 jours
Li, et al. JAMA 2020*	52 PCC 51 SOC	M: 23/28 PCC S: 22/28 SOC	14 jours	1/40	J0: 2x200ml	**M:** 91,3% v. 68,2%, P=0,03 HR: 2,15 [1,07 – 4,32] **S:** 20,7% v. 24,1%, p=0,8 HR: 0,88 [0,30 – 2,63]	15,7% v. 24,0%, p=0,30 HR: 0,65 [0,29 – 1,46]
Agarwal BMJ 2020	235 PCC 229 SOC	100% modéré	8 [6 -11]	-	J0: 200ml J1: 200ml	Critère composite progression /décès	19% v. 18% RR: 1,04 [0,71 – 1;54]
Simonovitch NEJM 2020**	228 PCC 105 SOC	65% mask 25% HFO / VNI	8 [5 – 10]	1/400	J0: 200ml	0R: 0,81 [0,50 – 1,31]	11% v. 11,4%

* interrompu par manque de malades. ** double aveugle

Efficacité du plasma en prévention des formes sévères chez le sujet âgé

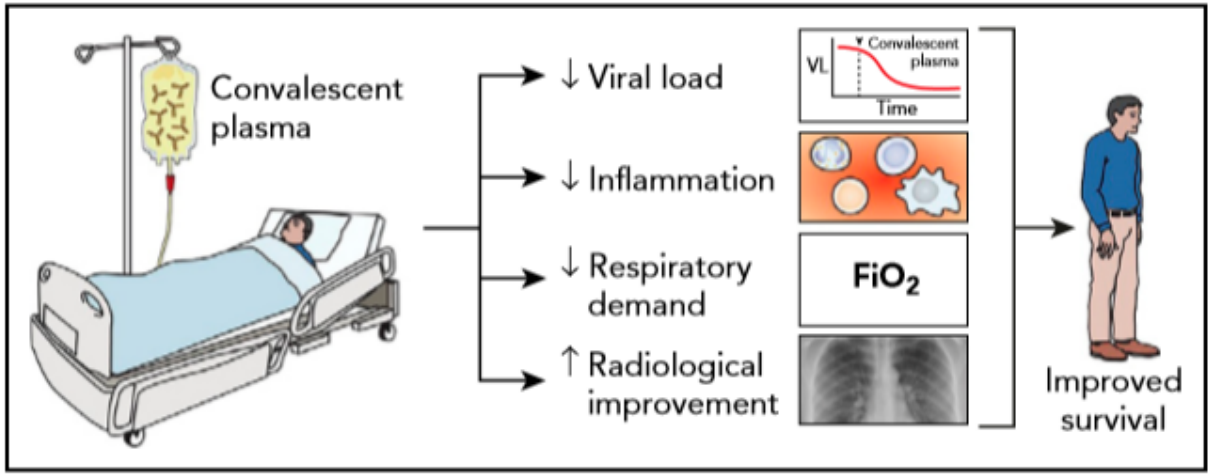
- Essai randomisé double aveugle 250ml plasma titre 1/1000
- Transfusion dans les 3 jours du début des symptômes
- Critère de jugement: sat 02<94% ou FR >29/mn

PRIMARY ENDPOINT	Plasma (n=80)		Placebo (n=80)		Relative Risk (95% CI)	P value
	n/N	%	n/N	%		
Severe Respiratory Disease	**13/80**	**16.2**	**25/80**	**31.2**	**0.52 (0.29; 0.94)**	**0.026**
SECONDARY ENDPOINTS						
Life-threatening respiratory disease	**4/80**	**5.0**	**10/80**	**12.5**	**0.40 (0.13; 1.22)**	**0.094**
• 100% oxygen support	4/80	5.0	6/80	7.5	0.67 (0.20; 2.27)	0.514
• Non-invasive ventilation	1/80	1.2	6/80	7.5	0.17 (0.02; 1.35)	0.054
• Intensive care admission	2/80	2.5	6/80	7.5	0.33 (0.07; 1.60)	0.148
• Mechanical ventilation	2/80	2.5	4/80	5.0	0.50 (0.09; 2.65)	0.406
Critical systemic illness	**5/80**	**6.2**	**6/80**	**7.5**	**0.83 (0.27; 2.62)**	**0.755**
• Acute respiratory failure	2/80	2.5	5/80	6.2	0.40 (0.08; 2.00)	0.247
• Shock	2/80	2.5	1/80	1.2	2.00 (0.19; 21.62)	0.561
• Multiorganic distress syndrome	3/80	3.8	5/80	6.2	0.60 (0.15; 2.43)	0.469
Death due to COVID-19	**2/80**	**2.5**	**4/80**	**5.0**	**0.50 (0.09; 2.65)**	**0.406**
Any of three endpoints above	**7/80**	**8.8**	**12/80**	**15.0**	**0.58 (0.24; 1.41)**	**0.223**

Libster, MedRxiv 2020

Earlier the better: convalescent plasma

Aaron A. R. Tobian[1] and Beth H. Shaz[2] | [1]The Johns Hopkins University School of Medicine; [2]New York Blood Center Enterprises



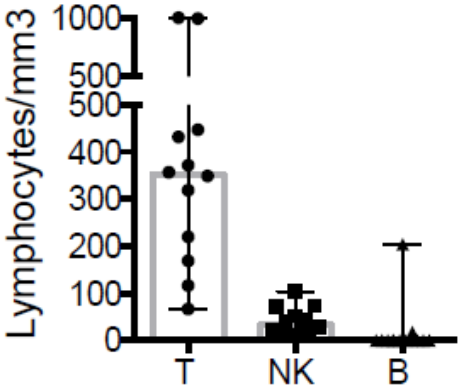
Convalescent plasma improves patient outcomes. Studies have demonstrated when convalescent plasma is given prior to the onset of critical disease in COVID-19 patients, it decreases patient's viral load, inflammatory state, and respiratory demand and improves their outcomes with fewer fatalities. VL, viral load.

Efficacité du plasma chez les patients avec déplétion LyB

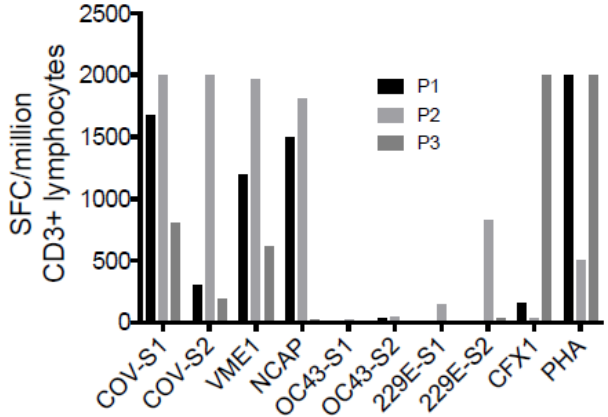
Description : profil immunologique des patients

- Hypogammaglobulinémie profonde (médiane 3,5g/L)
- Absence de lymphocytes B circulants pour 16 patients
- Une réponse cellulaire T effective et spécifique

Immunophénotypage lymphocytaire



ELISPOT (N=3)

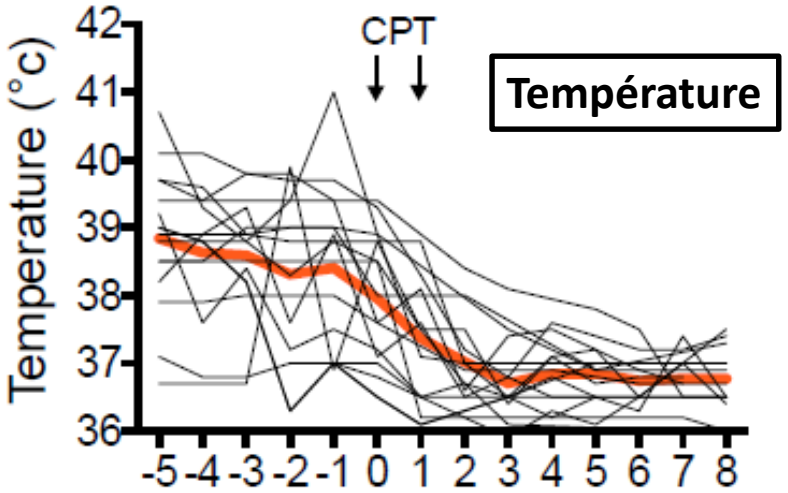


Hueso, Blood 2020

Evolution après CPT : sur le plan clinique

- **Aucun effet indésirable** rapporté

- Bénéfice **clinique** :
  - Apyrexie dans les 48h pour tous les patients
  - 10 patients sous oxygénothérapie : sevrage sous 5 [1-45] après la transfusion
  - 2 patients sous ventilation mécanique :
    - 1 décès (J7, PAVM)
    - 1 sevrage de la ventilation mécanique avec sevrage de l'O2 à J14.
  - Sur les 16 patients vivants à J15, tous déclarés asymptomatiques

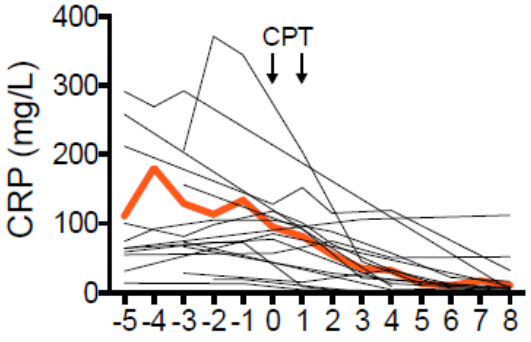


Hueso, Blood 2020

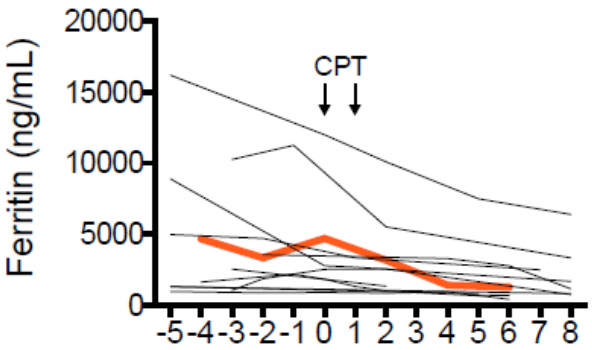
Evolution après CPT : sur le plan biologique

– Franche diminution des différents marqueurs sériques de l'inflammation

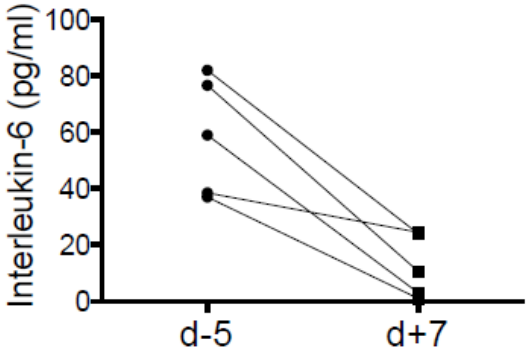
CRP



Ferritine



IL-6

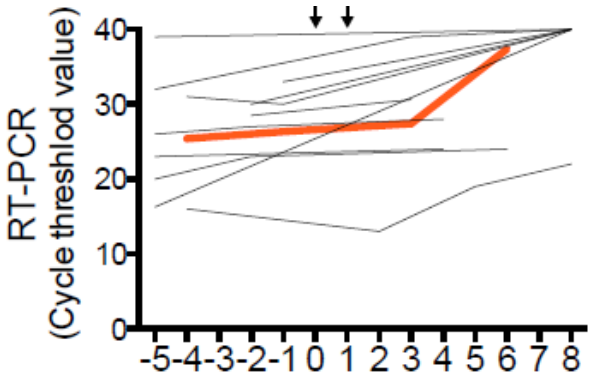


Hueso, Blood 2020

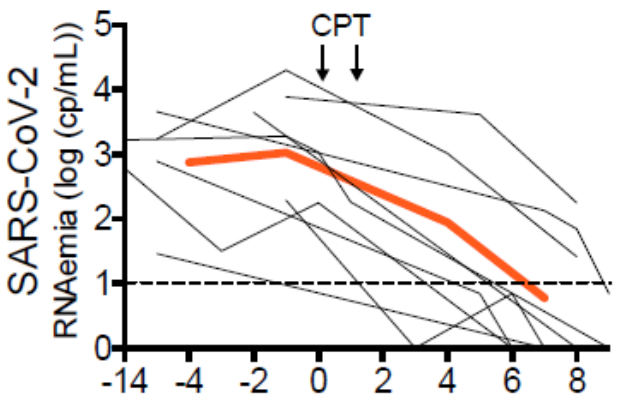
Evolution après CPT : sur le plan virologique

- Négativation de la PCR sur écouvillon nasopharyngée inconstante (reste + pour 5 patients)
- Diminution de la virémie pour les 9 patients testés

PCR nasopharyngée



ddPCR sérique



Hueso, Blood 2020

Efficacité du plasma dans les autres formes d'immunodépression

Therapeutic use of convalescent plasma in COVID-19 patients with immunodeficiency

Jonathon W. Senefeld[1#], PhD, Stephen A. Klassen[1#], PhD, Shane K. Ford[1#], BS, Chad C. Wiggins[1], PhD, Bruce C. Bostrom[2], MD, Michael A. Thompson, MD, PhD[3], Sarah E. Baker[1], PhD, Wayne T. Nicholson[1], MD, Patrick W. Johnson[4], BS, Rickey E. Carter[4], PhD, Jeffrey P. Henderson[5], MD, PhD, William R. Hartman[6], MD, Liise-anne Pirofski[7], MD, R. Scott Wright[8], MD, DeLisa Fairweather[9], PhD, Katelyn A. Bruno[9], PhD, Nigel S. Paneth[10†], MD, Arturo Casadevall[11†], MD, PhD and Michael J. Joyner[1†], MD*

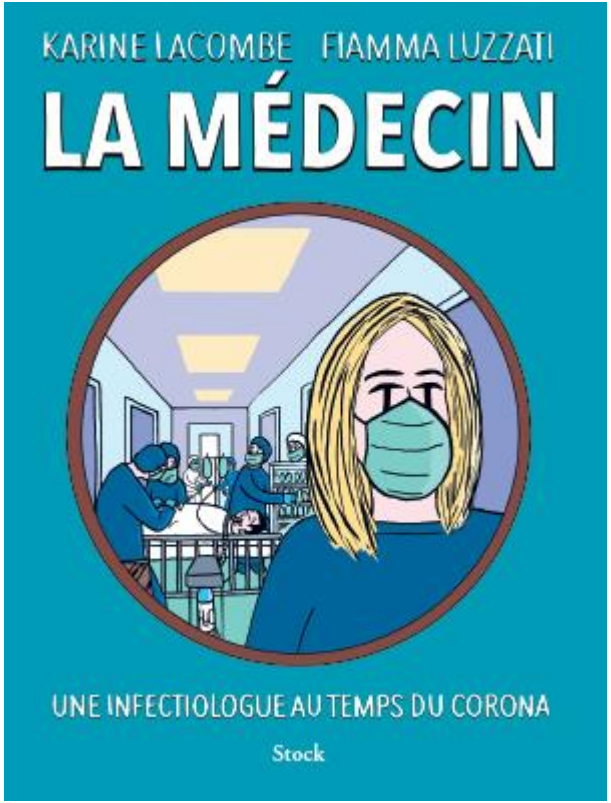
Conclusion

- Disparité des protocoles de transfusion (nombre d'unité, volume)
- Disparité des taux d'Ac neutralisants
- Disparité des délais de transfusion (the sooner the better…)

➔Enjeu+++: identifier les patients les plus à même de bénéficier de la transfusion de plasma:

- ➔Post-exposition ?
- ➔Prévention ?
- ➔Patients immunodéprimés ?

Merci



- SMIT St Antoine
- GH Sorbonne Université, site St Antoine (M. Garnier, A. Mekinian)
- Collègues du groupe PUT plasma (dont l'EFS)
- REACTing (Y. Yazdanpanah, C. Costagliola)