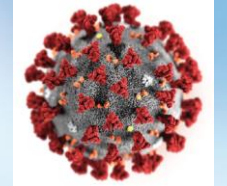


Fabrice Camou⁽¹⁾,
Mathilde Béguet-Yachine⁽²⁾
Marie-Edith Lafon⁽¹⁾,
Xavier Lafarge⁽²⁾,
Pantxika Bellecave⁽¹⁾,
Fabrice Bonnet⁽¹⁾,
Nahema Issa⁽¹⁾,

(1) CHU Bordeaux
(2) EFS Nouvelle Aquitaine



FAISABILITÉ DE LA TRANSFUSION DE PLASMA DE DONNEURS CONVALESCENTS POUR COVID-19 EN RÉANIMATION

Expérience Bordelaise

Mai 2020 - Avril 2021

DÉCLARATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS



Mathilde BEGUET-YACHINE

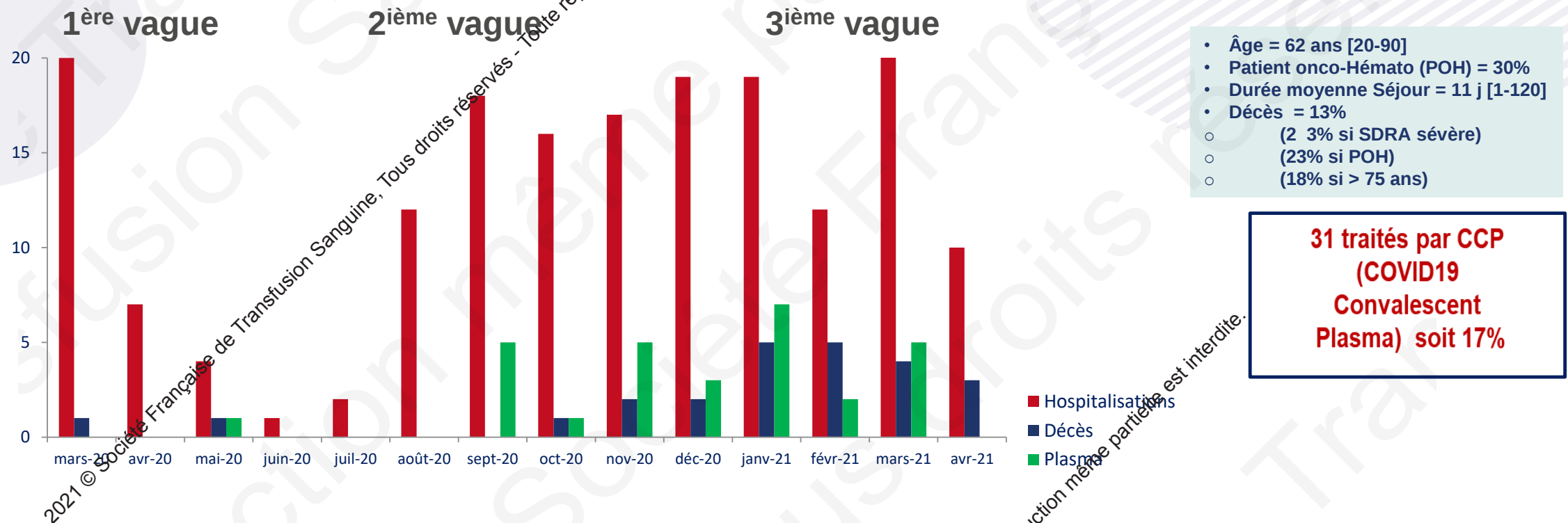
x

Je n'ai pas de conflit d'intérêt



RÉANIMATION, HÔPITAL SAINT-ANDRÉ, BORDEAUX

Présentation du service mai 2020 - avril 2021: 178 patients COVID+ hospitalisés



Recrutement similaire à d'autres services de réanimation mais :

- ◆ **Forte proportion de patients d'onco-hématologie, moins d'intubation** (23 % dans le service *versus* 48% en moyenne dans les autres services de réanimation); **durée de séjour plus faible** (11 *versus* 16 jours). *Données Santé publique France de juillet 2021*
- ◆ Utilisation du CCP (consentement du patient, avis **Réunion concertation pluridisciplinaire préalable RCP** (chaque mardi et vendredi à 13h) sur le modèle lyonnais, accord de la direction médicale nationale de l'EFS, 4 unités de CCP iso-groupes transfusées en deux temps transfusionnels, espacés de 24h (en moyenne transfusée, 800 ml au total)

ANALYSE RÉTROSPECTIVE

Evaluation de la tolérance et de la virémie 7 jours (J7) après la transfusion de CCP* dans contexte compassionnel



➔ **31 patients traités entre mai 2020 et avril 2021**

➔ **Suivi biologique**

- Sérologie SARS-CoV2 réalisée avant et après traitement par CCP (Ig G anti N, IgG anti S quantitatives (Architect°, ABBOTT°))
- PCR plasmatiques réalisées avant et après CCP* tous les 24 à 48H (GeneFinder™ COVID-19 PLUS RealAmp RTPCR Kit (OSANG Healthcare Co., Ltd.)
Au début Positif/négatif puis avec suivi des nombre de cycles Ct (gènes N et E)

➔ **Traitement par CCP***

- Délai médian 17 j après le début des symptômes, 8j après l'admission en réanimation;
- Volume total médian de CCP transfusé: 836 ml sur 2 jours consécutifs.

***CCP: COVID19 Convalescent Plasma**

ANALYSE RÉTROSPECTIVE

Mise à jour à 31 patients d'une série de 14, publiée en avril 2021

Received: 22 January 2021

Revised: 24 March 2021

Accepted: 11 April 2021

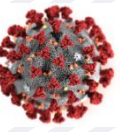
DOI: 10.1002/jmv.27032

SHORT COMMUNICATION

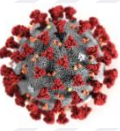
JOURNAL OF
MEDICAL VIROLOGY WILEY

Feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients with persistent SARS-CoV-2 viremia

Fabrice Camou¹ | Claire Tinevez¹ | Mathilde Beguet-Yachine² |
Pantxika Bellecave³ | Diana Ratiarison² | Camille Tumiotte^{3,4} |
Xavier Lafarge^{2,5} | Olivier Guisset¹ | Gaëlle Mourissou² | Marie-Edith Lafon^{3,4} |
Fabrice Bonnet⁶ | Nahéma Issa¹ 



DESCRIPTION DES PATIENTS TRAITES

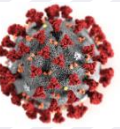


		Patients traités (n=31)
Age médian,		67 (30 -84)
Age ≥65 ans, n (%)		21 (68%)
Sexe Masculin, n (%)		27 (87%)
Nombre de jours entre l'apparition des symptômes et la mise sous plasma		17 (7-55)
Patients séropositifs avant CCP n (%)		16 (52%)
Patients PCR Plasmatique+ avant CCP n (%)		28/29 documentés (96%)
Co-morbidité(s) associées n (%)	IMC sup 30kg/m2	2 (6%)
	Hypertension	12 (39%)
	Diabète	6 (19%)
	Maladie respiratoire	3 (10%)
	Cardiopathie	6 (19%)
	Insuffisance rénale	4 (13%)
	Cancers	6 (19%)
Hémopathies		9 (29%)

		Patients traités (n=31)
Atteinte parenchymateuse pulmonaire au Scanner (%)	< 25%	0 (0)
	25%-50%	3 (9%)
	50%-75%	21 (68%)
	> 75%	7 (23%)
Support respiratoire	Intubation avant CCP	10 (32%)
	Oxygénothérapie Haut-Debit et/ou Ventilation non-invasive	26 (84%)
Traitements associés n (%)	Corticoïdes	31 (100%)
	Tocilizumab	22 (71%)
	Héparine	31 (100%)

- ➡ Tous ≥ 1 facteur de risque de forme grave
- ➡ Affection maligne évolutive : n=15 (50%)
- ➡ Sérologie SARS-CoV négative à l'admission en réanimation: n=15 (48%)

RÉSULTATS



> **70%**
PCR
négativée à
J+7

> **8 jours**

Délai médian de négativation de la PCR plasmatique (contrôle tous les 24 à 48H00)

> **26%**
> **Mortalité à 28 jours (8/31 dont 3 dans les 7 jours après CCP)**

STADE OMS

0. absence d'infection, PCR négative
1. absence d'infection, PCR positive
2. infection, ambulatoire sans aide
3. infection, ambulatoire avec aide
4. hospitalisé sans oxygène
5. hospitalisé avec oxygène (lunettes ou masque simple)
6. hospitalisé avec oxygénothérapie à haut débit et/ou VNI
7. intubé avec P/F > 150
8. intubé avec P/F < 150 ou amines
9. intubé avec P/F < 150 et amines

> **45%**

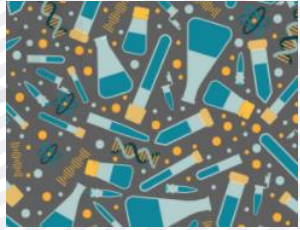
Amélioration du score de sévérité clinique OMS:

- en amélioration pour 14/31 (45%)
- stable pour 12/31 (39%) à J7,
- détérioré pour 5/31 (16%) patients (la sérologie restera négative pour ces derniers patients)

➔ Un patient avec sub-OAP mais pas d'allergie (habitude en réanimation des préventions surcharge volémique et patient sous corticoïdes).

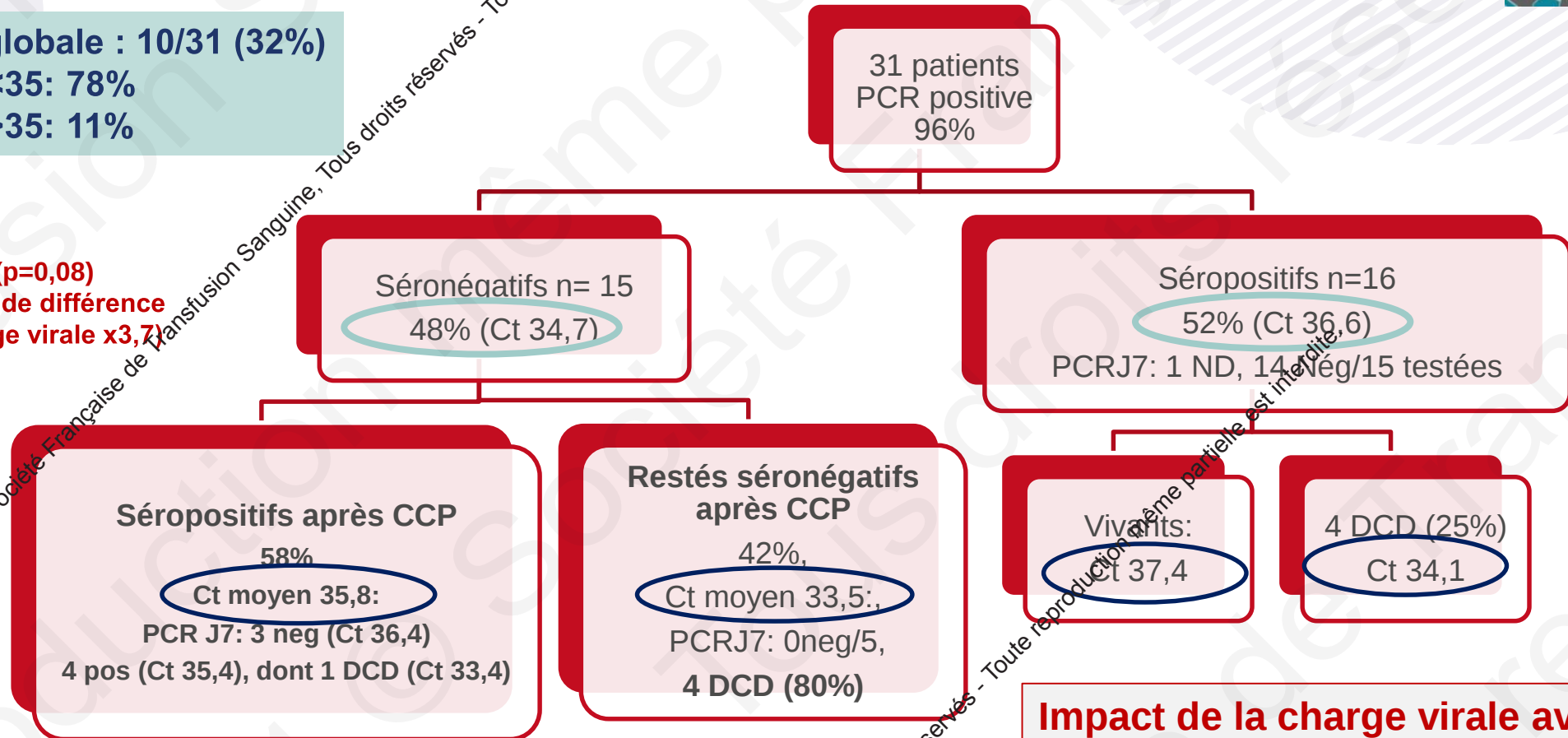
RESULTATS // COMPARAISON SÉRONÉGATIFS/SEROPOSITIFS ET CT AVANT CCP

Sérologie post CCP et PCR à J7



Mortalité globale : 10/31 (32%)
Ct moyen < 35: 78%
Ct moyen > 35: 11%

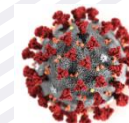
(p=0,08)
1,9 Ct de différence
(charge virale x3,7)



Charge virale avant CCP: x4,9 dans le groupe resté séronégatif
PCR J7: 57% Pos vs 100% reste positive
Mortalité: 14% vs 80%

Impact de la charge virale avant CCP sur la mortalité (Ct moyen < 35)?

DISCUSSION // IMPACT CHARGE VIRALE PLASMATIQUE SUR LA MORTALITÉ



Impact de la «charge virale plasmatique» sur la mortalité retrouvée par plusieurs études

Table 1. Patient and Assay Data, by Study Primary Endpoint

Characteristic	Ward (n = 88)	ICU/Death (n = 35)	P Value ^a
Demographic characteristics			
Days from baseline sample to ICU admission	...	0 (−1, 3)	
Baseline plasma SARS-CoV-2 RNA			
RT-PCR positive, No. (%)	24 (27)	24 (69)	<.001
RT-PCR Ct value ^b	38.5 (39.3, 37.0)	36.4 (38.4, 35.0)	.003
Log ₁₀ RNA copies/mL ^b	<2.7	3.2	
Day 3 plasma SARS-CoV-2 RNA			
RT-PCR positive, No. (%)	11 (17)	19 (59)	<.001
RT-PCR Ct value ^b	38.3 (39.2, 37.3)	35.7 (38.5, 34.5)	.037
Log ₁₀ RNA copies/mL ^b	<2.7	3.4	
Day 9 plasma SARS-CoV-2 RNA			
RT-PCR positive, No. (%)	11 (17)	10 (38)	.10
RT-PCR Ct value ^b	38.5 (38.9, 38.1)	36.3 (37.0, 35.2)	.024

Clinical Infectious Diseases

BRIEF REPORT

Severe Acute Respiratory
Syndrome Coronavirus
2 RNA in Plasma Is
Associated With Intensive
Care Unit Admission
and Mortality in Patients
Hospitalized With
Coronavirus Disease 2019

Christian Prebensen,^{1,2*} Peder L. Myhre,^{2,3} Christine Jonassen,⁴ Anbjørn Rangberg,¹ Anita Blomfeldt,⁵ My Svensson,⁶ Torbjørn Omland,^{2,3} and Jan-Erik Berdal^{1,2}

¹Department of Infectious Diseases, Division of Medicine, Akerhus University Hospital, Lørenskog, Norway; ²Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway; ³Department of Cardiology, Division of Medicine, Akerhus University Hospital, Lørenskog, Norway; ⁴Center for Laboratory Medicine, Østfold Hospital Trust, Grålum, Norway; ⁵Department of Microbiology and Infection Control, Division for Diagnostics and Technology, Akerhus University Hospital, Lørenskog, Norway; and ⁶Department of Research, Division of Medicine, Akerhus University Hospital, Lørenskog, Norway



ARTICLE

<https://doi.org/10.1038/s41467-020-19057-5>

OPEN



SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality

Jesse Fajnzylber^{1,6}, James Regan^{1,6}, Kendyll Coxen^{1,6}, Heather Corry^{1,6}, Colline Wong¹, Alexandra Rosenthal¹, Daniel Worrall², Françoise Giguel³, Alicja Piechocka-Trocha², Caroline Atyeo², Stephanie Fischinger², Andrew Chan³, Keith T. Flaherty³, Kathryn Hall³, Michael Dougan³, Edward T. Ryan³, Elizabeth Gillespie¹, Rida Chishti¹, Yijia Li¹, Nikolaus Jilg^{1,3}, Dusan Hanidziar³, Rebecca M. Baron¹, Lindsey Baden¹, Athe M. Tsibris¹, Katrina A. Armstrong³, Daniel R. Kuritzkes¹, Galit Alter^{2,3}, Bruce D. Walker^{2,3,4}, Xu Yu^{2,3}, Jonathan Z. Li^{1,3} & for the Massachusetts Consortium for Pathogen Readiness*

DISCUSSION // RATIONNEL DU TRAITEMENT DES PATIENTS SÉRONÉGATIFS AVANT CCP

➔ Infection moins maîtrisée que les séropositifs ?



COVID19 et convalescent plasma, Tobin et al., Blood, Octobre 2021

- ◆ Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. , Boyarsky et al., JAMA. 2021
- ◆ Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. Boyarsky et al. JAMA. 2021
- ◆ Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. Werbel et al. Ann Intern Med. 2021.

◆ **Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19 ; Hueso et al., Blood, Novembre 2020**

- ◆ Use of convalescent plasma in COVID-19 patients with immunosuppression. , Senefeld et al. Transfusion. 2021
- ◆ COVID-19, plasma, and hypogammaglobulinemia, Murphy et al, Blood, Novembre 2020

➔ Charge virale plasmatique x5 avant CCP semble s'accompagner d'une absence de séropositivité après CCP chez la moitié d'entre eux et d'une mortalité élevée

- ◆ Consommation des Ac par la charge élevée: **posologie limite, à adapter selon le malade**
- ◆ Nécessité d'obtenir des CCP avec **taux élevés d'Ac** (mais 4 poches: limitent les risques)
- ◆ **Nombre de poches insuffisant chez certains patients** (Ct<35 et absence de séropositivité) ? 3ième jour de transfusion ? 4ième ? Échange plasmatique avec CCP ?

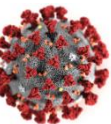
DISCUSSION // RATIONNEL DU TRAITEMENT DES PATIENTS SÉROPOSITIFS AVANT CCP

➔ Rationnel de transfuser des Ac passifs aux séropositifs ?

- **Taux d'Ac plus élevé** dans les formes graves chez les séropositifs
- Mais altération de la maturation de la réponse humorale folliculaire via le syndrome hyperinflammatoire (modification de la coopération T-B) : **moindre efficacité des Ac endogènes ?**

➔ Critères d'inclusion et de suivi affinés au cours du temps en fonction de l'état de l'art clinique et biologique :

vers une thérapeutique personnalisée



DISCUSSION // PLACE DE LA TRANSFUSION DE CCP

Evolution des critères au cours du temps

➔ Réunion de concertation pluridisciplinaire Bordelaise (étendu en région NVAQ)

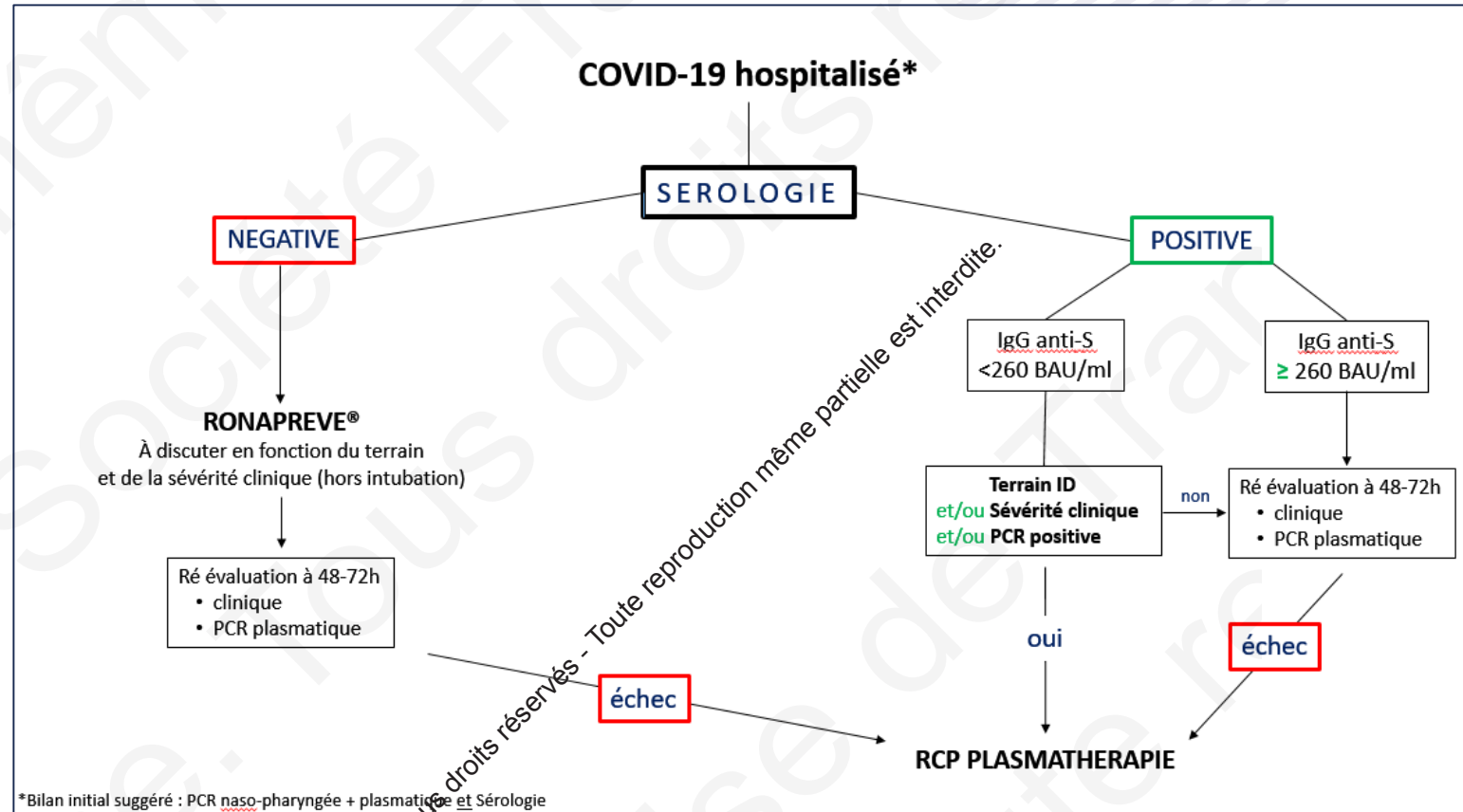
- COVID + lymphopénie B

- Hors lymphopénie B :

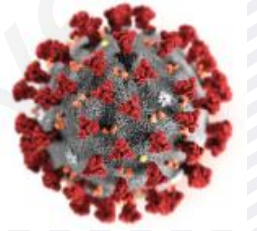
- sujets âgés > 65 ans
- formes sévères (mais pas trop),
- idéalement avant l'intubation (grade COVID-OMS 5/6) avec virémie persistante
- plutôt précocement (avant le 10ème j des symptômes fonctionnels voire le 5ème j?)
- Vacciné non répondeur

STADE OMS

0. absence d'infection, PCR négative
1. absence d'infection, PCR positive
2. infection, ambulatoire sans aide
3. infection, ambulatoire avec aide
4. hospitalisé sans oxygène
5. hospitalisé avec oxygène (lunettes ou masque simple)
6. hospitalisé avec oxygénothérapie à haut débit et/ou VNI
7. intubé avec P/F > 150
8. intubé avec P/F < 150 ou amines
9. intubé avec P/F < 150 et amines



CONCLUSION



- **Confirmation de la faisabilité de la transfusion de CCP : Bonne tolérance**
- **Efficacité du CCP probablement pour des sous populations de patients à risque (déficits de l'immunité humorale, y compris iatrogène) / Biologiquement : négativation rapide de la PCR après CCP**
- **Place du CCP avec les anticorps monoclonaux**
- **Place de la PCR et de la sérologie dans le monitoring :**
 - Charge virale plasmatique importante: semble associée à la persistance de positivité de la PCR à J7, à l'absence de séropositivation des séronégatifs et à une mortalité élevée: Frapper tôt et fort et selon le patient?
 - Pourrait expliquer les conclusions discordantes des différentes études
- **Intensification du traitement ?**
 - Si la PCR n'est pas négativée après CCP (J10 ?)
 - Si le Ct moyen <35: prévoir intensification d'emblée ?

Remerciements!

➡ Les donneurs convalescents

➡ Direction médicale nationale de l'EFS :

Dr Pascale RICHARD, Dr Virginie FERRERA-TOURENC, Dr Anne-Marie FILLET, Dr Pascal MOREL

➡ Les équipes bordelaises

CHU de Bordeaux : service de réanimation et maladies infectieuses du CHU de Bordeaux St-André
Dr Fabrice CAMOU et Dr Issa NAHÉMA, service de médecine interne Dr Fabrice BONNET;
laboratoire de virologie du CHU de Bordeaux Pellegrin: Pr Marie Edith LAFON

EFS Nouvelle-Aquitaine: Laboratoire d'IH-Délivrance Bordeaux Pellegrin, Dr Diana RATIARISON,
Dr Audrey DIEUDONNÉ, Dr Xavier LAFARGE

➡ Pour toutes questions :

fabrice.camou@chu-bordeaux.fr
mathilde.beguet@efs.sante.fr
xavier.lafarge@efs.sante.fr



efs.sante.fr

