

Elements à prendre en compte dans la préparation et la transfusion du plasma de personnes guéries du COVID-19 dans les pays à faibles ou moyens niveaux de revenus

W. Martin Smid¹ (Président), Thierry Burnouf², Jay Epstein³, Hany Kamel⁴, Cees Smit Sibinga⁵, Daniel Somuah⁶, Susan L. Stramer⁷, and Silvano Wendel⁸

¹ Sanquin Consulting Services, Academic Institute IDTM, Groningen, the Netherlands; ² College of Biomedical Engineering, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan; ³ US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, USA; ⁴ Vitalant, Scottsdale, Arizona, USA; ⁵ IQM Consulting, Zuidhorn, The Netherlands; ⁶ Anglogold Ashanti Health Foundation Hospital, Obuasi, Ghana; ⁷ American Red Cross, Washington, MD, USA; ⁸ Blood Bank, Hospital Sirio Libanês, São Paulo, Brasil

Comité Directeur du groupe de travail “Global Blood Safety” de l’ISBT*

April 2020

Préambule:

- Malgré des premiers rapports cliniques encourageants (1), l'innocuité et l'efficacité de la transfusion de plasma de personnes guéries d'une infection à coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) comme modalité thérapeutique n'ont pas encore été démontrées à ce jour. Cependant, en l'absence de toute autre thérapie, les avantages théoriques de ce type de « plasma convalescent » et les possibilités d'une collecte locale auprès de personnes guéries du COVID-19 font de son utilisation expérimentale une priorité à l'échelle mondiale.
- Assurer la mise à disposition de plasma de personnes guéries du COVID-19 qui soit à la fois sûr et de qualité requiert, dans les pays à faibles et à moyens revenus, une attention particulière liée aux contraintes structurelles et financières qui peuvent affecter une bonne sélection des donneurs, la caractérisation des produits et leur utilisation clinique, de même que le respect des bonnes pratiques de fabrication. Les pays à faible ou moyen niveaux de revenus ne disposent parfois pas d'un système transfusionnel structuré et réglementé à l'échelle nationale, en mesure de gérer une action nationale visant à fournir du plasma convalescent COVID-19.
- Le Groupe de travail « Global Blood Safety » de la Société Internationale de Transfusion Sanguine a déjà colligé les facteurs à prendre en compte dans la préparation et la transfusion de plasma de personnes guéries du COVID-19. Ces mesures, considérées comme optimales, devraient dans la mesure du possible également être appliquées dans les pays à faibles et à moyens revenus (3).
- L'énoncé de principe du « Blood Regulators Network (BRN) » de l'OMS sur l'usage du plasma, de sérum, ou d'immunoglobulines de personnes guéries comme approche thérapeutique peut également servir de référence quant aux principes généraux devant être appliqués à la collecte de sang ou de plasma de personnes guéries (4).
- Des limitations structurelles à la fois technologique et de main d'œuvre touchent les pays à faibles ou à moyens revenus dans la collecte de sang, la sélection des donneurs, le dépistage des dons, la séparation du sang dans ses composants, et le stockage. Les stratégies visant à préparer du plasma de personnes guéries du COVID-19 doivent s'appuyer sur les

procédures de collecte et de dépistage utilisées localement et s'attacher à éviter des risques accrus de pénuries de sang pouvant découler de perturbations associées à la pandémie.

- La collecte et l'utilisation clinique du plasma de personnes guéries du COVID-19 doivent être effectuées sous la responsabilité des Services Nationaux de Transfusion Sanguine, et être supervisées par les ministères de la santé, ceci pour garantir une mise en œuvre légale et éthique de cette thérapie expérimentale.
- Dans la mesure du possible, la mise à disposition de plasma de personnes guéries du COVID-19 devrait se faire dans le cadre d'un essai clinique organisé randomisé / contrôlé, ou d'une étude observationnelle encadrée par un protocole clinique. Lorsque cela n'est pas possible, des efforts doivent néanmoins être faits pour obtenir et conserver des échantillons de sang des donateurs et des receveurs pour de futures analyses scientifiques et pour documentation des résultats obtenus chez les patients.
- La protection du donneur et du receveur doit rester la priorité absolue. Les meilleures pratiques transfusionnelles possibles en place dans le pays pour la collecte de sang ou de plasma doivent être suivies lors de la collecte de sang ou de plasma de personnes guéries, afin de protéger à la fois le donneur et le receveur, conformément aux exigences réglementaires existantes. Le plasma de personnes guéries du COVID-19 ne doit être préparé qu'à partir de dons volontaires et non rémunérés.
- Étant donné le faible recours aux procédures d'aphérèse pour la collecte de plasma dans de nombreux pays à faibles revenus, la collecte de sang total chez des personnes guéries est souvent la seule option possible. Des mesures doivent alors être prises pour éviter une baisse non souhaitable du taux de globules rouges et du niveau d'hémoglobine chez le donneur de sang total, tout en favorisant une bonne récupération du plasma lors des phases de séparation des composants sanguins.
- La transfusion de sang total obtenu d'une personne guérie ne peut être envisagée que si l'utilisation de sang total répond à une indication clinique.

Points clés :

- A. L'admissibilité des personnes guéries du COVID-19 à donner du sang total ou du plasma doit être basée sur :
- a. La confirmation d'une infection préalable par le SARS-CoV-2, étayée par un dossier clinique à même de documenter le diagnostic médical de COVID-19 sur la base de signes et de symptômes cliniques de la maladie et, si possible, par un test positif d'amplification des acides nucléiques (« NAT ») du SARS-CoV-2.
 - b. Un laps de temps d'au moins 28 jours après récupération complète de la maladie, sauf dans le cas spécifié au point B.a.3.
 - c. Des critères de sélection standard autorisant le don de sang en accord avec les exigences et normes locales (âge, poids, fréquence de collecte, signes vitaux, absence de facteurs d'exclusion).
 - d. Groupage ABO et RhD pour assurer la compatibilité des groupes sanguins avec un éventuel receveur.
 - e. Mesure du taux d'hémoglobine ou son estimation validée.
 - f. Absence de réactivité des échantillons de sang pour les infections transfusionnelles, y compris le VIH, le VHB, le VHC, la syphilis et d'autres pathologies infectieuses locales transmissibles, telles que le paludisme et la maladie de Chagas, avérée par des tests diagnostiques in vitro homologués localement pour un usage transfusionnel.

- g. La collecte de sang doit être effectuée chez des donneurs masculins ou des donneuses qui n'ont jamais eu de grossesse, y compris fausses couches et avortements, ou en tenant compte des pratiques locales relatives à la transfusion de plasma. Cette mesure réduit la possibilité de présence dans le plasma d'anticorps anti-HLA ou d'antigènes granulocytaires qui peuvent induire un syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (« TRALI »). Le dépistage de ces anticorps chez les donneuses et les donneurs masculins ayant été préalablement transfusés est souhaitable comme mesure de précaution supplémentaire lorsque cela est possible.

B. Présélection et dépistage avant don de personnes guéries du COVID-19

- a. La guérison d'une infection COVID-19 doit être confirmée par :
 1. Examen physique du donneur pour établir son bon état de santé, y compris l'absence de fièvre et de symptômes respiratoires.
 2. La date approximative de l'infection au SARS-CoV-2, l'historique des symptômes, les traitements reçus et la date de résolution de tous les symptômes documentés et traçables.
 3. Lorsque le sang ou le plasma ne peut pas être prélevé après les 28 jours suivant le rétablissement complet de la maladie, ce prélèvement doit être effectué après un minimum de 14 jours suivant le rétablissement complet et une confirmation supplémentaire de la guérison doit être obtenue par un test démontrant la non-réactivité du test d'amplification des acides nucléiques (« NAT ») du SARS-CoV-2 réalisé sur un échantillon d'écouvillon nasopharyngé.
 4. Dans la mesure du possible, le plasma du donneur doit être testé pour le titre en anticorps anti-SARS-CoV-2 neutralisants. Les données actuelles suggèrent que les dons avec un titre minimal par dilution au point final de 1:80 ou de préférence 1:160 devraient être sélectionnés. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour définir le titre minimal recommandé. En l'absence d'un test de neutralisation des anticorps, et si cela est possible, les dons peuvent également être sélectionnés sur la base d'une réactivité élevée dans un test sérologique pour les anticorps anti-SARS-CoV-2.

C. Critères de prélèvement de sang ou de plasma COVID-19 :

- a. Réalisé dans des établissements de transfusion sanguine certifiés du service transfusionnel national.
- b. Utiliser uniquement des appareils et équipements de collecte de sang ou de plasma homologués.
- c. Supervision de la procédure de collecte par du personnel qualifié du service transfusionnel national.
- d. Volume de sang total à prélever : 200-450 mL (plus le volume d'anticoagulant/conservateur) selon la procédure et les limites réglementaires locales ; dans le cas d'un prélèvement de plasma par aphérèse : 600 mL (plus le volume d'anticoagulant).

- e. Le sang doit être séparé en son composant plasmatique en utilisant des procédures opératoires standard.
- f. Les unités de sang ou de plasma obtenues de personnes guéries du COVID-19 et utilisées dans le traitement de cette maladie doivent être clairement étiquetées.
- g. Le premier don de sang ou de plasma peut être suivi de nouveaux dons à une fréquence conforme à la réglementation locale et en tenant pleinement compte de l'état de santé du donneur, y compris un niveau normal de protéines plasmatiques si le plasma est collecté plus d'une fois en 28 jours.

D. Traitement post-don du sang ou du plasma :

- a. Quand cela est possible, le plasma devrait préférentiellement subir un traitement d'inactivation des agents pathogènes à l'aide d'une technologie autorisée et en place dans l'établissement de transfusion sanguine, ceci pour contrôler les risques résiduels de maladies infectieuses transmises par transfusion et pour réduire le risque d'éventuelles surinfections par le SARS-CoV-2.
- b. Le sang total doit être conservé entre 2°C et 6°C pendant une durée dépendant de l'anticoagulant et du conservateur utilisés.
- c. Le plasma liquide peut être conservé entre 1°C et 6°C jusqu'à 40 jours.
- d. Le plasma congelé à -18°C ou à une température inférieure dans les 24 heures suivant le prélèvement sanguin peut être conservé jusqu'à 12 mois.
- e. Le plasma de donneurs guéris du COVID-19 qui ne remplissent pas les critères de sélection standard d'un don de sang de routine doit être stocké séparément des autres produits sanguins dans l'inventaire.
- f. L'unité de plasma de personnes guéries doit porter un étiquetage spécial en tant que produit expérimental pour le traitement du COVID-19.
- g. Les échantillons de sang / sérum / plasma des donneurs obtenus au moment du don doivent être conservés congelés à -20°C ou à une température inférieure pour un contrôle rétrospectif des titres totaux et neutralisants des anticorps anti-SARS-CoV-2 et pour d'autres investigations scientifiques.

E. Recommandations pour la transfusion de plasma :

- a. Suivre les procédures et recommandations hospitalières standard pour la décongélation et la transfusion de plasma.
- b. Il est essentiel d'assurer la compatibilité ABO du plasma entre le donneur et le receveur et d'éviter la sensibilisation à l'antigène Rhesus dans les cas où du sang total est transfusé
- c. La transfusion de plasma d'au moins deux donneurs peut se révéler bénéfique sur le plan thérapeutique pour obtenir une protection immunitaire élargie grâce à une diversité plus grande en anticorps.
- d. En l'absence de plus amples données publiées sur la transfusion de plasma de personnes guéries du COVID-19, les patients peuvent recevoir une dose initiale de 200 mL, suivie d'une ou de deux doses supplémentaires de 200 mL selon la gravité de la maladie et la tolérance des perfusions.
- e. Des échantillons de sang / sérum / plasma du receveur avant et après la transfusion doivent être prélevés pour d'éventuelles investigations futures potentielles.

* Ce document a été rédigé par les membres du Comité d'organisation du Groupe de travail « Global Blood Safety » de la Société Internationale de Transfusion Sanguine. Il reflète l'opinion des auteurs et ne doit pas être interprété comme reflétant celle de leurs organisations.

References:

1. C. Shen, Z. Wang, F. Zhao, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 Convalescent Plasma. *JAMA/Preliminary Communication*. doi:10.1001/jama.2020.4783
2. Roback JD, Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges. *JAMA* 2020.
3. Guidelines on good manufacturing practices for blood establishments, TRS 961 (2011), Annex 4
https://www.who.int/bloodproducts/publications/GMP_Bloodestablishments.pdf?ua=1
4. Working Party of Global Blood Safety, International Society of Blood Transfusion. Points to consider in the preparation and transfusion of COVID-19 convalescent plasma.
https://isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Points_to_consider_in_the_preparation_of_COVID_convalescent_plasma_-_200331_ISBT_WP_GBS_Final.pdf
5. WHO Blood Regulators Network (BRN). Position Paper on use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus, September 2017.
https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf?ua=1