

Avis du groupe AvATher sur l'utilisation du plasma de convalescents COVID-19 (PCC)

Réponse à la demande de la DGS relative à l'évaluation de la place du plasma de convalescents COVID-19 (PCC) dans la prise en charge des patients immunodéprimés hospitalisés pour complications liées à la Covid-19

04 Décembre 2025

Demande :

La DGS a sollicité le groupe de travail AvATher de l'ANRS MIE afin d'évaluer la place actuelle du plasma de convalescents COVID-19 (PCC) dans la prise en charge des patients immunodéprimés hospitalisés pour des complications liées à la COVID-19, et de rendre un avis sur le maintien ou la suspension du Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT).

Cette saisine fait suite à une alerte de l'EFS signalant une probable rupture de stock de PCC d'ici début 2026, en raison de difficultés croissantes de recrutement de donneurs, ainsi que d'une diminution marquée du stock national (150 poches au 22 septembre 2025, correspondant au traitement potentiel de seulement 37 patients). Elle reflète également la baisse importante et continue de l'utilisation du PCC dans le cadre du PUT depuis 2023 (1 739 patients en 2022, 841 en 2023, 322 en 2024 et environ sept patients inclus par mois en 2025), ainsi que l'absence, à ce jour, d'inclusions dans le bras « PCC » de l'essai REMAP-CAP en France, malgré l'autorisation d'en recruter 20.

A. Rappel de l'avis du groupe de travail AvATher sur le plasma de convalescents COVID-19 (2023)¹

En 2023, le groupe de travail AvATher a évalué la place du plasma de convalescents COVID-19 (PCC) dans la prise en charge de la Covid-19 chez les patients immunodéprimés. Dans cet avis, le groupe soulignait que, bien que les données disponibles ne permettent pas de recommander l'utilisation du PCC dans le traitement précoce de la Covid-19, plusieurs études suggéraient un bénéfice potentiel chez les personnes immunodéprimées présentant une répllication prolongée du SARS-CoV-2. Cependant, le groupe concluait que le niveau de preuve global restait insuffisant pour justifier un usage en pratique courante. Le groupe AvATher recommandait néanmoins que, compte tenu des situations d'impasse thérapeutique rencontrées par certains patients, de l'absence d'effets indésirables majeurs observés à ce jour et des résultats d'essais cliniques en attente, l'évaluation du PCC se poursuive dans un cadre de recherche clinique standardisée, incluant notamment l'analyse des données déjà recueillies dans le cadre du Protocole d'Utilisation Temporaire (PUT).

¹ <https://anrs.fr/wp-content/uploads/2024/04/avis-avater-du-01-aout-2023-pcc.pdf>

B. Positionnement des agences internationales concernant l'utilisation du plasma de convalescents COVID-19

1. États-Unis - agences réglementaires et recommandations cliniques

- **FDA/CDC**

Selon les recommandations les plus récentes de la FDA (juillet 2024)², le plasma de convalescents COVID-19 (PCC) reste autorisé dans le cadre de l'Emergency Use Authorization (EUA) exclusivement pour le traitement de la COVID-19 chez les patients présentant une maladie entraînant une immunosuppression ou recevant des traitements immunosuppresseurs, qu'ils soient pris en charge en ambulatoire ou en hospitalisation. Cette position reflète la conclusion de la FDA selon laquelle le PCC à titre élevé d'anticorps pourrait être efficace dans cette population, notamment en raison de leur faible réponse vaccinale, du risque d'infection prolongée et de la diminution de l'efficacité des anticorps monoclonaux face aux variants émergents. La FDA a examiné de nouvelles études publiées depuis la révision de l'EUA en 2021 et continue de considérer le PCC comme une option thérapeutique pour les patients immunodéprimés. Les CDC ne formulent pas de recommandation indépendante et renvoient au cadre réglementaire de la FDA ainsi qu'aux recommandations cliniques de l'IDSA³.

- **IDSA**

Les recommandations de l'IDSA (Infectious Diseases Society of America), mises à jour en février 2023 et toujours en vigueur⁴, adoptent une position plus prudente concernant l'utilisation du plasma de convalescents COVID-19. Chez les patients hospitalisés immunocompétents, l'IDSA recommande de ne pas utiliser le plasma de convalescents (recommandation forte, niveau de preuve modéré). Chez les patients immunodéprimés hospitalisés, l'IDSA suggère également de ne pas recourir à son utilisation de manière routinière (recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve), en raison de l'incertitude persistante sur le bénéfice clinique, notamment sur la mortalité. En revanche, chez les patients ambulatoires à risque élevé de progression vers une forme sévère et ne disposant d'aucune autre option thérapeutique, l'IDSA suggère l'utilisation de plasma de convalescents à titre élevé en anticorps, administré précocement après le début des symptômes (recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve).

Ces positions illustrent le contraste entre une autorisation réglementaire fondée sur des situations d'impasse thérapeutique (FDA) et des recommandations cliniques reposant sur une évaluation stricte du niveau de preuve, qui demeure limité (IDSA).

- **NIH**

² <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/recommendations-investigational-and-licensed-covid-19-convalescent-plasma>

³ <https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/outpatient-treatment.html>

⁴ <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>

Les NIH (National Institutes of Health) ont soutenu plusieurs essais cliniques randomisés, notamment les essais **PassITON**⁵ et **CONTAIN**⁶ menés chez des adultes hospitalisés, essais qui n'ont montré aucun bénéfice clinique, ainsi que l'essai ambulatoire **C3PO**, qui a également conclu que l'administration précoce de PCC à titre élevé en anticorps ne prévenait pas la progression de la maladie chez des patients à haut risque, et qui a été arrêté pour absence d'efficacité. Bien que le PCC ait été bien toléré, aucun de ces essais rigoureux n'a démontré d'efficacité chez les patients immunocompétents. Chez les personnes immunodéprimées, les recommandations des NIH indiquent qu'il n'existe pas de données suffisantes pour recommander ou rejeter l'utilisation du PCC chez les patients immunodéprimés, laissant place à l'appréciation clinique au cas par cas.

2. European Myeloma Network⁷

Un consensus récent du European Myeloma Network indique que le plasma de convalescents présente une valeur limitée dans l'ère post-pandémique. Cette conclusion reflète la disponibilité de traitements antiviraux précoces efficaces et la présentation généralement plus bénigne de la maladie avec les variants actuellement en circulation. Bien que les patients atteints de myélome multiple restent à haut risque de formes sévères de COVID-19 et présentent souvent des réponses humores réduites après vaccination, le réseau souligne que des antiviraux tels que le nirmatrelvir/ritonavir, le molnupiravir (non disponible en France) et le remdesivir doivent être privilégiés, tandis que le plasma de convalescents ne joue plus de rôle significatif dans la prise en charge courante.

C. Données scientifiques sur le plasma de convalescents COVID-19 (depuis le dernier avis AvATher du 1^{er} août 2023)

Bloch *et al.* (2023)⁸ rapportent que le plasma de convalescents COVID-19 (PCC) est considéré comme un traitement sûr et potentiellement efficace chez les patients immunodéprimés atteints de COVID-19, que ce soit dans le cadre d'une infection aiguë ou en cas de répllication virale prolongée ou persistante. Selon ce consensus d'experts, le PCC à titre élevé en anticorps conserve une large activité neutralisante contre les variants circulants (2023), y compris ceux contre lesquels les anticorps monoclonaux ont perdu leur efficacité, en raison de sa composition polyclonale. On peut cependant objecter que cette activité neutralisante mesurée *in vitro* résulte de l'action combinée des IgG, des IgA et des IgM, ces dernières pouvant avoir une forte avidité y compris pour les variants et une forte capacité neutralisante tout en ayant une faible demi-vie et donc un faible effet protecteur *in vivo*. Il faudrait comparer l'activité de la

⁵ <https://ncats.nih.gov/news-events/news/nih-expands-clinical-trials-to-test-convalescent-plasma-against-covid-19>

⁶ <https://ncats.nih.gov/news-events/news/2022/statement-on-nih-study-testing-convalescent-plasma-in-hospitalized-patients>

⁷ <https://www.myeloma-europe.org/publications/management-of-patients-with-multiple-myeloma-and-covid-19-in-the-post-pandemic-era-a-consensus-paper-from-the-european-myeloma-network-emn/?highlight=convalescent+plasma>

⁸ Bloch EM, Focosi D, Shoham S, Senefeld J, Tobian AAR, Baden LR, Tiberghien P, Sullivan DJ, Cohn C, Dioverti V, Henderson JP, So-Osman C, Juskewitch JE, Razonable RR, Franchini M, Goel R, Grossman BJ, Casadevall A, Joyner MJ, Avery RK, Pirofski LA, Gebo KA. Guidance on the Use of Convalescent Plasma to Treat Immunocompromised Patients With Coronavirus Disease 2019. Clin Infect Dis. 2023 Jun 8;76(11):2018-2024. doi: 10.1093/cid/ciad066.

composante IgG de ces PCC avec celle des Ac monoclonaux qui sont des IgG, seule sous-classe persistant longtemps *in vivo*.

La revue systématique et méta-analyse publiée dans *JAMA Network Open* par Senefeld *et al.* (2023)⁹ a inclus huit études contrôlées (trois essais cliniques randomisés et cinq études de cohortes avec des groupes appariés, traités-témoins), regroupant 1774 patients immunodéprimés (469 traités par PCC et 1305 témoins) pris en charge avant l'ère omicron (principalement delta). La transfusion de PCC était associée à une réduction de la mortalité toutes causes confondues par rapport au traitement standard, avec un risque relatif combiné de 0,63 (IC 95% : 0,50-0,79). Dans les seuls essais randomisés, le risque relatif était de 0,58 (IC 95 % : 0,34-0,98), et aucun effet indésirable grave lié au PCC n'a été rapporté. Le niveau de certitude des preuves a été jugé faible à modéré, en raison du risque de biais, de l'hétérogénéité des études et de la dépendance aux données observationnelles, d'autant que de nombreux patients avaient été traités tardivement (délai médian de 17 jours après le début des symptômes). Dans l'ensemble, les auteurs concluent que le PCC pourrait apporter un bénéfice en termes de mortalité chez les patients immunodéprimés hospitalisés, tout en soulignant la nécessité d'essais contrôlés supplémentaires.

L'étude observationnelle norvégienne **NORPLASMA**¹⁰ a évalué 79 patients atteints de COVID-19 traités par plasma de convalescents, dont 59 immunodéprimés. Le traitement a été bien toléré, sans effet indésirable grave. La mortalité globale était élevée (39 %), mais plus faible chez les patients immunodéprimés (34 %) que chez les patients immunocompétents (55 %). Les auteurs concluent que le plasma de convalescents est sûr et pourrait offrir un bénéfice clinique chez les patients immunodéprimés, tout en reconnaissant les limites inhérentes à des données observationnelles non contrôlées.

D. Recommandations actualisées du groupe AvATher concernant la place du PCC dans la prise en charge thérapeutique des patients immunodéprimés

Au regard des données disponibles, le groupe AvATher constate que le niveau de preuve soutenant l'efficacité du plasma de convalescents (PCC) dans la prise en charge des patients immunodéprimés atteints de COVID-19 n'a guère progressé depuis l'avis précédent publié en 2023. La littérature n'offre pas de démonstration robuste d'un bénéfice clinique dans des études contrôlées.

De plus, du fait des difficultés opérationnelles persistantes, le maintien de stocks suffisants de plasma à titre élevé en anticorps est devenu de plus en plus difficile, en raison des contraintes de recrutement des donneurs et de la diminution des profils sérologiques adaptés (notamment

⁹ Senefeld JW, Franchini M, Mengoli C, Cruciani M, Zani M, Gorman EK, Focosi D, Casadevall A, Joyner MJ. COVID-19 Convalescent Plasma for the Treatment of Immunocompromised Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023 Jan 3;6(1):e2250647. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.50647.

¹⁰ Nissen-Meyer LSH, Macpherson ME, Skeie LG, Hvalryg M, Llohn AH, Steinsvåg TT, Fenstad MH, Tveita A, Kristoffersen EK, Sundic T, Lund-Johansen F, Vaage JT, Flesland Ø, Dyrhol-Riise AM, Holter JC, Hervig TA, Fevang B. COVID-19 patients treated with convalescent plasma. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2023 Jul 26;143(11). English, Norwegian. doi: 10.4045/tidsskr.22.0577.

du fait d'une diminution de la vaccination et du moindre recours à un diagnostic virologique en cas de symptomatologie évocatrice).

La population potentielle de receveurs susceptibles de tirer un bénéfice du PCC ne concernerait donc plus qu'un sous-groupe très restreint de patients immunodéprimés :

- sans aucune alternative thérapeutique, en particulier ceux dépourvus d'anticorps neutralisants et présentant un risque de mortalité très élevé lors d'une admission en soins intensifs.
- et/ou présentant une réplication persistante du SARS-CoV-2 empêchant l'accès à des traitements ultérieurs essentiels d'une comorbidité grave, telles que notamment les cellules CAR-T.

Ces situations exceptionnelles peuvent justifier une discussion individualisée, mais ne sauraient justifier un usage large.

Les PCC ne devraient être utilisés que dans des cadres cliniques réglementés et protocolisés, même si le manque d'inclusions dans l'essai REMAP-CAP en France souligne les difficultés et les limites actuelles de cette approche.

La question du maintien de la production de PCC et de leur chaîne d'approvisionnement se pose aussi dans le cadre d'une stratégie plus large de préparation aux crises sanitaires, laquelle devrait, à terme, inclure des préparations d'immunoglobulines spécifiques purifiées (IgG). Cependant, peu de progrès ont été réalisés sur ces aspects structurels et stratégiques.

Le groupe regrette ainsi l'absence d'avancées suite aux recommandations émises en 2023 :

- (i) Le maintien d'une chaîne d'approvisionnement fonctionnelle en PCC de haut titre ;
- (ii) Le développement de capacités de production d'immunoglobulines en réponse rapide ;
- (iii) L'intégration des thérapeutiques à base d'anticorps dans les plans nationaux de préparation.

Enfin, le groupe a noté que certaines agences internationales, en particulier aux États-Unis, continuent de maintenir les anticorps monoclonaux dans leurs cadres thérapeutiques par mesure de précaution, au cas où de futurs variants redeviendraient sensibles. Cette approche reflète l'incertitude liée à l'évolution du paysage virologique et plaide de manière similaire pour une certaine prudence avant d'envisager un retrait complet du PCC.

Conclusion

Au vu de l'ensemble des données disponibles et des délibérations du groupe, AvATher considère que le PCC n'a, à ce stade, pas de rôle suffisamment démontré dans la prise en charge thérapeutique de la COVID-19 chez les patients immunodéprimés. Le niveau de preuve demeure insuffisant, le bénéfice attendu au mieux modeste, et les données

scientifiques restent inchangées depuis 2023. Le groupe ne peut donc pas recommander le PCC dans la pratique clinique courante ni comme option thérapeutique d'efficacité prouvée.

Cependant, un recours exceptionnel au cas par cas peut être envisagé pour un sous-groupe très restreint de patients immunodéprimés ultra sélectionnés, notamment ceux présentant une répllication virale persistante empêchant l'accès à des traitements ultérieurs essentiels pour une comorbidité grave, et ceux sans aucune alternative thérapeutique, en particulier ceux dépourvus d'anticorps neutralisants et présentant un risque de mortalité très élevé lors d'une admission en soins intensifs. Il appartiendra alors aux autorités compétentes de décider si elles souhaitent maintenir une telle possibilité dans ces situations spécifiques. Tout usage au cas par cas doit rester strictement limité à des cadres cliniques structurés et protocolisés (par exemple PUT ou essai clinique). Le groupe souligne que l'arrêt du PUT ne devrait pas être envisagé sans une évaluation complète des conséquences pour les patients particulièrement vulnérables qui sont susceptibles d'en bénéficier.

Membres du groupe AvATher :

Coordinateurs : **Lionel PIROTH** (CHU Dijon), **Laurence WEISS** (Université Paris Cité)

Alban DHANANI (ANSM), **Alexandre DUVIGNAUD** (CHU Bordeaux), **Astrid VABRET** (CHU Caen), **Claire ANDREJAK** (CHU Amiens), **Delphine PLANAS** (Pasteur Institute, Paris), **François GOERINGER** (CHU Nancy), **Franck TOURET** (IRD), **Guillaume MARTIN-BLONDEL** (CHU Toulouse), **Hervé WATIER** (Université de Tours), **Jéréemie GUEDJ** (Inserm), **Mathieu MOLIMARD** (Université de Bordeaux), **Robert MANFREDI** (MSP/Sous-direction Santé des Populations), **Slim FOURATI** (APHP), **Thomas MAITRE** (APHP Paris), **Yvanie CAILLE** (Renaloo).

Soutien de l'ANRS Maladies infectieuses émergentes : **Meena MURMU**