

Réponse aux questions complémentaires de la DGS relatives à l'avis scientifique 2025 du groupe de travail AvATher sur le plasma de convalescents COVID-19 (PCC)

Réunion du groupe ad hoc AvATher - 27 février 2026

Groupe de travail : Alexandre DUVIGNAUD (AvATher), Slim FOURATI (AvATher), Pierre GALLIAN (expert auditionné, EFS), Meena MURMU (ANRS-MIE), Lionel PIROTH (AvATher), Marie-Anne RAMEIX WELTI (expert invité, CNR virus respiratoires, Institut Pasteur), Pierre TIBERGHIEU (expert invité, Université Marie et Louis Pasteur, EFS), Astrid VABRET (AvATher), Hervé WATIER (AvATher),

pour le groupe AvATher

A. Contexte

À la suite de l'avis scientifique rendu en décembre 2025 par le groupe de travail AvATher de l'ANRS-MIE sur l'utilisation du plasma de convalescents COVID-19 (PCC), la Direction générale de la santé (DGS) a sollicité l'ANRS-MIE afin d'apporter des réponses à une série de questions techniques complémentaires visant à préciser les modalités opérationnelles de maintien éventuel de cette option thérapeutique. Afin d'y répondre, et sur la base d'un travail préparatoire, un groupe ad hoc a été réuni le 27 février 2026 pour analyser la faisabilité scientifique, technique et organisationnelle des différentes options envisagées. Les travaux du groupe se sont appuyés sur l'état des connaissances disponibles, les contraintes opérationnelles actuelles de la filière PCC et l'objectif de préparation aux situations exceptionnelles concernant des patients immunodéprimés hautement sélectionnés. Le présent document rassemble les éléments de réponse aux questions de la DGS ainsi que la synthèse des échanges tenus lors de cette réunion.

B. Réponses du groupe ad hoc AvATher aux questions techniques de la DGS

Q1: Afin d'estimer le nombre de poches de PCC nécessaires par patient traité dont il faudrait disposer pour tous les patients répondant aux critères précisés dans votre avis : les critères de prescription de transfusion devraient-ils évoluer notamment au regard du nombre de poches à transfuser par patient (en tenant

compte des risques d'effets indésirables liés à la multiplication des transfusions) ?

Lors de la pandémie de COVID-19 en France, il a été proposé la transfusion d'un volume de PCC correspondant à 4 unités de plasma (NB : les unités de plasma viro-atténué délivrées en France ayant un volume moyen de 220 mL contre environ 300 mL chez certains de nos voisins européens). Ceci correspond à un volume cumulatif maximal d'environ 800 à 900 mL par receveur.

La définition du volume de PCC à administrer à un receveur donné repose sur une base empirique et n'était donc jusqu'ici aucunement corrélée à une projection individuelle du titre neutralisant anti-SARS-CoV-2 *in vivo* en fonction du titre contenu dans les unités transfusées. Elle est dérivée de l'expérience d'un essai non randomisé ayant évalué l'efficacité clinique du PCC dans la maladie à virus Ebola lors de l'épidémie majeure survenue en Afrique de l'Ouest de 2014 à 2016 (étude EbolaTx). Une analyse *post-hoc* des titres neutralisants anti-EBOV des lots de plasma alors administrés aux participants de cet essai suggérait que les volumes de plasma transfusés n'avaient peut-être pas suffi à atteindre un titre neutralisant efficace *in vivo* chez les receveurs.

Sur cette base, il a été proposé lors de la pandémie de COVID-19 de transfuser le volume maximal de PCC considéré comme « raisonnable » en termes de tolérance volémique, afin de limiter le risque de surcharge (Transfusion Associated Circulatory Overload ou TACO) à un niveau acceptable pour maximiser pragmatiquement l'activité neutralisante *in vivo*.

Les données d'hémovigilance disponibles n'ont pas mis en évidence de signal majeur de surcharge circulatoire dans ces conditions d'utilisation, en particulier lorsque l'administration est fractionnée sur deux jours. En cas de cures répétées chez des patients très immunodéprimés, le risque additionnel apparaît théoriquement limité, sous réserve d'un espacement suffisant entre les administrations.

Q2: Compte tenu du fait qu'il a été montré qu'avec le temps il n'y avait plus de corrélation entre les taux d'IgG anti-SARS-CoV-2 en BAU/mL et les titres d'anticorps neutralisants, quel serait le taux en anticorps totaux anti-SARS-CoV-2 à utiliser comme seuil de sélection : le taux fixé 7000 BAU/mL reste-t-il pertinent ? peut-on l'abaisser, ce qui permettrait d'être moins sévère sur les critères d'inclusion des donneurs ?

Les concentrations d'IgG anti-protéine S de SARS-CoV-2 sont mesurées par ELISA, technique qui par nature mesure aussi bien les anticorps IgG de forte que de faible affinité pour l'antigène (la forte densité d'antigène S sensibilisant la plaque favorise l'accroche, y compris d'anticorps de faible affinité). Sont également révélées toutes les

IgG reconnaissant un quelconque épitope sur la protéine S sensibilisant la plaque et donc non nécessairement neutralisantes vis-à-vis de la souche virale dont provient cette protéine S, et encore moins vis-à-vis des souches virales en circulation. A ces limites s'ajoutent les variations de propriétés Fc des IgG qui sont révélées (le réactif anti-IgG reconnaissant aussi bien les IgG1, les IgG2, les IgG3 que les IgG4, aux propriétés distinctes). Les signaux obtenus pour chaque échantillon sont rapportés à une gamme d'étalonnage calée sur un standard international arbitraire (WHO 20/136) et exprimés en BAU (*Binding Antibodies Units*). Deux échantillons fournissant un même signal en BAU peuvent en réalité être très différents en termes d'épitopes reconnus, d'affinité pour ces épitopes, et de propriétés Fc. **La détermination d'un seuil quantitatif, quel qu'il soit, ne peut donc s'appliquer en général à l'objectif visé, et encore moins pour un plasma donné.**

Par ailleurs, l'évaluation des propriétés neutralisantes d'un échantillon est une méthode semi-quantitative, reposant sur la détermination de la dernière dilution de l'échantillon encore capable d'empêcher le virus d'infecter des cellules. Les anticorps pouvant contribuer à l'effet neutralisant sont en général des anticorps de forte affinité, reconnaissant certains épitopes (dits neutralisants), et pouvant être de diverses classes puisqu'on trouve dans le plasma des IgM penta- ou hexamériques, des IgG (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4) monomériques, et des IgA monomériques. Même si elles sont de plus faible affinité pour l'antigène, les IgM peuvent malgré tout exercer un effet neutralisant significatif, du fait de leur valence très élevée (10 ou 12) et de ce fait d'une forte avidité. Même s'il existe une certaine corrélation entre le dosage par ELISA et le titrage de l'activité neutralisante *in vitro*, il ne peut y avoir de parallélisme systématique pour un échantillon donné. De plus, l'évaluation de l'activité neutralisante de toutes les Ig du plasma *in vitro* n'est pas en adéquation avec l'activité neutralisante *in vivo* puisque les IgM et les IgA ont une demi-vie plasmatique nettement plus courte que celle des IgG, et un profil de bio-distribution très différent. Depuis de nombreuses décennies, toutes les préparations polyclonales d'immunoglobulines spécifiques (Ig antitétaniques, anti-HBV, anti-CMV, etc.) sont des fractions IgG extraites de plasma.

D'un point de vue stratégique, le développement à moyen terme de préparations d'immunoglobulines spécifiques constituerait l'option la plus robuste sur le plan pharmacologique. Toutefois, les contraintes industrielles, réglementaires et temporelles associées rendent cette perspective difficilement compatible avec une réponse rapide aux besoins résiduels actuels, ce qui conduit à privilégier à court terme une optimisation pragmatique de la filière PCC existante.

Il faut donc s'attacher à évaluer l'activité neutralisante de cette fraction dans les PCC, car le dosage des IgG spécifiques de SARS-CoV-2 dans le plasma souffre d'importantes limites (*cf. supra*). Il existe de plus des limites opérationnelles : l'EFS ne dispose pas actuellement de plateformes dédiées pour ces tests de neutralisation avancés assez lourds car majoritairement manuels et nécessitant des conditions de

confinement de niveau P3. Il a néanmoins été indiqué que certaines capacités existent, notamment à l'Institut Pasteur, et que le recours à des particules virales pseudotypées (utilisables en conditions BSL-2 et non 3) pourrait permettre d'augmenter le débit analytique. La faisabilité globale dépendrait cependant fortement des volumes d'analyses à réaliser et de la mobilisation d'expertises de laboratoire adaptées.

Q3: Dans l'hypothèse d'une recherche de l'adéquation entre les capacités neutralisantes des PCC sur les variants du moment, il faudrait recourir au CNR des infections respiratoires (dont la grippe et le SARS-CoV-2) pour assurer l'expertise et les analyses nécessaires, avez-vous des recommandations précises à formuler sur le circuit qu'il conviendrait de mettre en place ?

Le Centre national de référence (CNR) des infections respiratoires peut fournir l'appui virologique et la mise à disposition de souches ou de pseudo-particules virales représentatives. Les isolats des principaux variants circulants restent disponibles, mais la montée en charge d'une activité systématique de neutralisation dépendrait fortement des volumes à analyser et des ressources mobilisables. La faisabilité apparaît plus favorable pour des volumes limités compatibles avec la faible demande clinique actuelle.

C. Synthèse des échanges

Au regard des éléments discutés, le groupe de travail considère que, dans le contexte actuel de faible recours au PCC, le maintien d'une capacité minimale et pragmatique pourrait être envisagé afin de répondre à des situations exceptionnelles validées dans le cadre de RCP (*patients immunodéprimés ultra sélectionnés, notamment ceux présentant une réplication 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*).

Les discussions ont mis en évidence les difficultés croissantes de recrutement de donneurs éligibles dans un contexte de circulation virale désormais faible, et souvent paucisymptomatiques. Il a également été souligné que la collecte de plasma par aphérèse impose des contraintes logistiques spécifiques, notamment en termes de prélèvements dans des sites fixes ayant une proximité géographique avec les plateaux de préparation des produits sanguins.

La stratégie adoptée doit donc rester proportionnée aux contraintes opérationnelles identifiées, notamment en matière de recrutement des donneurs et de capacités analytiques.

Si la stratégie adaptée est le maintien d'une capacité minimale, compte tenu du très faible nombre de patients actuellement susceptibles de relever d'une indication exceptionnelle de PCC, il faudrait une stratégie ciblée de recrutement, en particulier chez des donneurs récemment infectés et/ou vaccinés, associée à une caractérisation progressive des plasmas « au fil de l'eau ».

Ces plasmas doivent être caractérisés quant à l'activité neutralisante de la fraction IgG, ce qui suppose une purification des IgG de chacun des plasmas, et une évaluation de l'activité neutralisante *in vitro* de cette seule fraction IgG sur une souche virale (ou de pseudo-particule virale) la moins éloignée possible de la souche circulante.

Il a été noté que certaines capacités techniques existent, notamment au sein de l'Institut Pasteur, ce qui pourrait ouvrir la voie à des collaborations ciblées pour certaines étapes analytiques.

Enfin, d'un point de vue stratégique, le développement à moyen terme de préparations d'immunoglobulines spécifiques constituerait une option pharmacologiquement plus robuste. Les échanges ont toutefois souligné que sa mise en œuvre soulèverait des enjeux importants en termes de coûts, de mobilisation de ressources et de délais de production. Néanmoins, la faisabilité d'une telle approche dépendrait étroitement des moyens mobilisables et des volumes d'activité envisagés, ce qui conduit à privilégier à court terme une optimisation pragmatique de la filière PCC existante.

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), **Jérémy 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).

ANRS Maladies infectieuses émergentes : **Meena MURMU**