



# Etude «ACTION »

*Cytopénies auto-immunes : génétique et mécanismes physiopathologiques du syndrome d'Evans pédiatrique*

**Promoteur :** CHU de Bordeaux

**Investigateur coordonnateur :** Dr Nathalie ALADJIDI

# Identification de l'étude



■ *PRTS AAP ANR/DGOS : ANR-18-CE17-0019*

■ ANR

- IMAGINE, INSERM UXXX: Bénédicte Neven, coordinateur du projet, Frédéric Rieux Laucat

■ DGOS

- CHU de Bordeaux, Hôpital des Enfants, Centre de référence national des cytopénies autoimmunes de l'enfant (CEREVANCE) : Nathalie Aladjidi, responsable scientifique et technique rattaché à l'établissement de santé gestionnaire du financement DGOS)
- APHP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Centre d'Etudes des Déficits Immunitaires (CEDI); : Capucine Picard

# Identification de l'étude



- Acronyme : ACTION
- Code promoteur : CHUBX 2018/49
- N° IDRCB: 2018-A02820-55
- N° Clinicaltrials : NCT03912129
- Soumission CPP : 16 01 2019 – Réponses et re-soumission : 19 02 2019
- Avis favorable le 07 03 2019
- Information ANSM : 09 05 2019

# Pré-requis / contexte de l'étude

- Syndrome d'Evans Pédiatrique (pSE) = maladie rare auto-immune associant Purpura thrombopénique immunologique (PTI) et Anémie hémolytique auto-immune (AHA). Par extension, toute bi ou tri cytopénie incluant une neutropénie auto-immune.
- Cohorte nationale OBS'CEREVANCE depuis 2004 = inclusion 93 enfants en 2011 (Haematologica 2011), 156 enfants en 2015 (Frontiers in Pediatrics 2015), 208 enfants en 2018 (Blood 2019).
- Environ 10 nouveaux cas par an
- Collaboration avec les laboratoires du CEDI (soin) et IMAGINE (recherche)
- La succession d'études pilotes depuis 2015 par séquençage direct de Sanger (18 patients) puis par séquençage ciblé par NGS (TNGS) ou par étude d'exome (80 patients) a permis d'identifier des anomalies génétiques chez 65% d'entre eux (Hadjadj et Aladjidi et al, Blood 2019).

# Objectifs de l'étude



## ■ Objectif principal :

Caractériser les causes génétiques du syndrome d'Evans à début pédiatrique chez les patients inclus dans la cohorte OBS'CEREVANCE

## ■ Objectifs secondaires :

- Décrire les manifestations cliniques immunopathologiques
- Décrire les anomalies de l'immunophénotypage lymphocytaire
- Corréler les mutations causales identifiées au phénotype clinique et immunologique
- Etablir une classification physiopathologique et potentiellement thérapeutique des pSE

# Schéma de la recherche



- Etude translationnelle, clinique, immunologique, génétique et fonctionnelle.
  - Inclusion : 200 patients et leurs deux parents
  - Période d'inclusion de 36 mois.
  - Collection d'échantillons biologiques des enfants atteints de pSE inclus dans la cohorte OBS'CEREVANCE et de leurs parents
- ➡ analyses génétiques et fonctionnelles immunologiques

# Critères d'inclusion



- Patient enregistré dans la cohorte OBS'CEREVANCE
- Diagnostic de syndrome d'Evans à début pédiatrique (PTI+AHAI)
- Âge < 18 ans au diagnostic initial de la première cytopénie
- Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale
- Patient résidant en France métropolitaine
- Consentement libre, éclairé, écrit et signé

# Critères de non inclusion



- Syndrome d'Evans secondaire à :
  - une chimiothérapie,
  - une greffe de moelle osseuse
  - une transplantation d'organe
  
- Syndrome d'Evans survenant au cours de l'évolution d'un Déficit Immunitaire Héritaire déjà connu
  
- Refus de participer des parents ou du patient



# Critères de jugement



## ■ Critère de jugement principal :

Nombre de patients pour qui une mutation causale a été identifiée  
(connue ou nouvelle)

## ■ Critère(s) de jugement secondaire(s) :

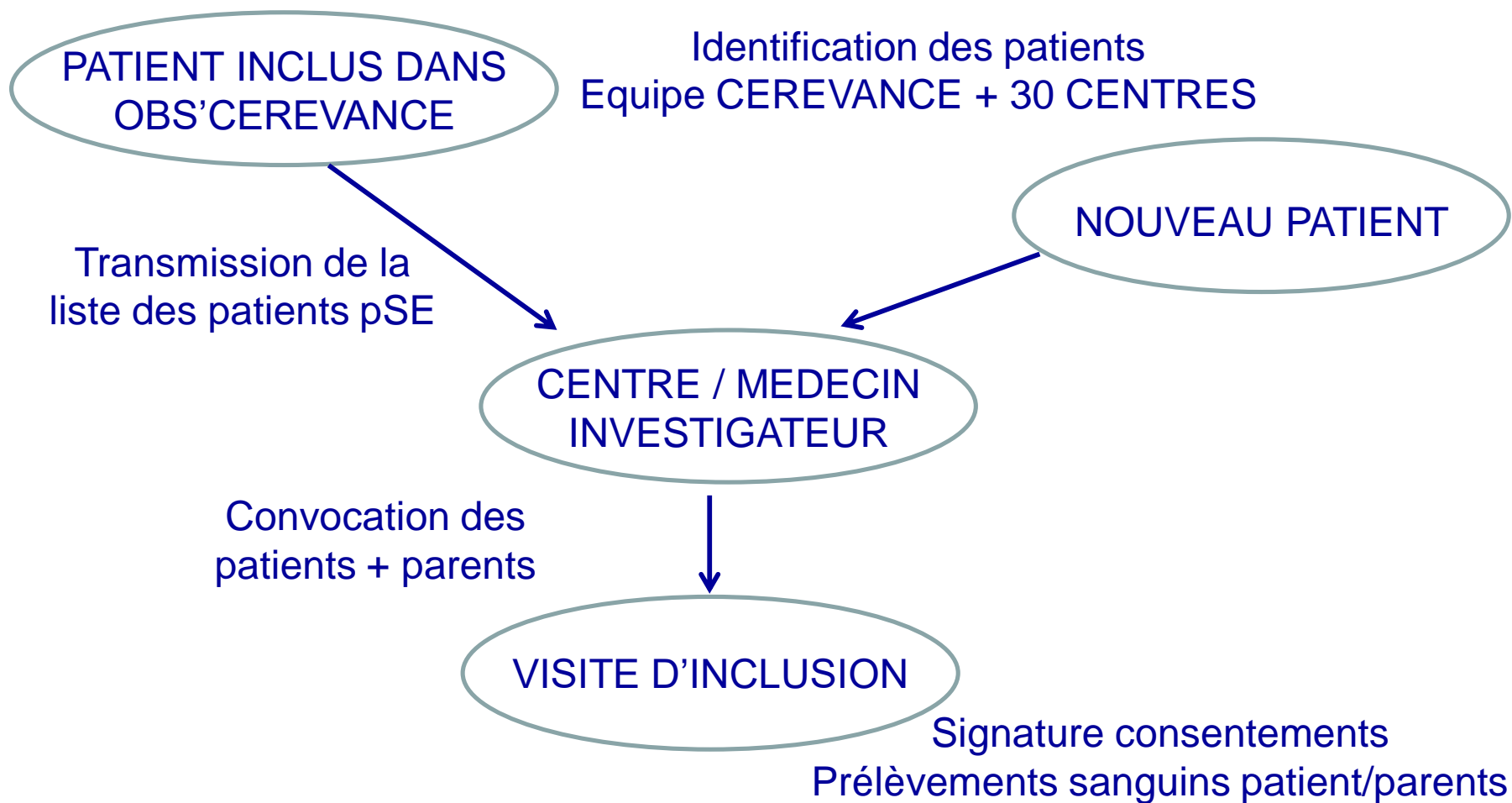
- Description des manifestations cliniques immunopathologiques
- Description des anomalies de l'immunophénotypage lymphocytaire
- Corrélation des mutations causales identifiées au phénotype clinique et immunologique
- Etablissement d'une classification physiopathologique et potentiellement thérapeutique des pSE

# Obtention du consentement : rappels

*(articles L. 1122-1 et 1122-2 du code de la santé publique)*

- Le consentement éclairé atteste de la compréhension et de l'accord par une personne de sa participation à une étude après avoir lu et compris toutes les informations la concernant
- Le volontaire doit être informé de la possibilité de revenir à tout moment sur son consentement sans crainte de conséquences
- Le consentement est recueilli par le médecin investigateur

# Circuit des patients



# Circuit des patients



## 1 seule visite : visite d'inclusion

Au cours d'une visite de suivi classique, le médecin investigateur:

- Informe le participant (patient mineur, majeur, parents) et les titulaires de l'autorité parentale ou représentants légaux des modalités de l'étude
- Recueille le consentement selon la législation en vigueur

*Prélèvements pour ACTION (patients et deux parents) réalisés lors d'une prise de sang nécessaire au suivi habituel du patient le jour même ou en décalé selon l'organisation.*

# Circuit des données cliniques



## Inclusion des patients dans la cohorte OBS'CEREVANCE

Par le médecin investigateur de chaque centre

Procédure habituelle validée depuis 2004

Envoi de tous les courriers (consultation, hospitalisation, CHG, CHU, relai équipe adulte) au CEREVANCE

# Circuit des échantillons biologiques

- Les prélèvements sanguins sont réalisés sur site **du lundi au mercredi**

	Prélèvement enfant	Prélèvement parents	Etiquetage
<b>Tube EDTA</b>	5 à 7 ml	0	Etiquette standard patient
<b>Tube héparinate de Lithium</b>	20 ml si > 6 ans 10 si enfant < 6 ans ou anémie	20 ml par parent	<b>ETIQUETTES ANONYMISEES</b>

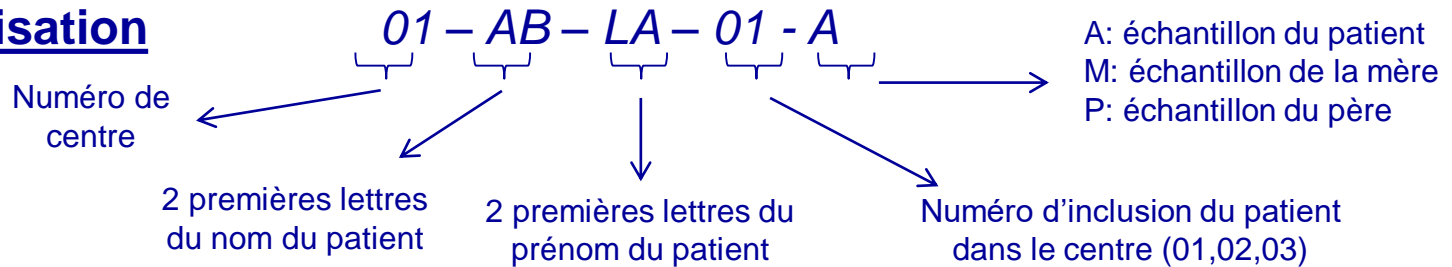
- Tubes non anonymisés CEDI
- Tubes anonymisés laboratoire IMAGINE.



**Envoi au CEDI**

# Circuit des échantillons biologiques

## Anonymisation



Étiquettes fournies (voir ARC du site ou ARC coordonnateur)

Enveloppe opaque fournie (voir ARC du site ou ARC coordonnateur)

# Circuit des échantillons biologiques


- **Prise de rendez vous** auprès du laboratoire du **CEDI** par téléphone pour confirmer la date d'envoi de tous les prélèvements (CEDI + IMAGINE)
- **Envoi** des prélèvements à température ambiante **du lundi au mercredi** sauf veille de jours fériés pour **réception** par le CEDI **du mardi au jeudi**.
- Tous les prélèvements sont adressés au CEDI, qui transmettra les tubes anonymisés (enveloppe opaque) à l'équipe IMAGINE.





# Documents à joindre pour le CEDI n=3

3- Fiche de traçabilité des échantillons  
à faxer avant envoi au CEREVANCE

	Entité d'application : Recherche clinique du CHU de Bordeaux Emetteur : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation	EN-RCL-546 Ind : 01 Page : 1/1
<b>DOCUMENT D'ENTREE/RECEPTE</b> <b>TRACABILITE DES ECHANTILLONS BIOLOGIQUES A RECEPTION</b> A destination du CEDI, à placer dans <i>la pochette du tube EDTA</i>		

Références promoteur : ..... Références investisseur : .....  
Nom du promoteur : CHU de BORDEAUX ..... Nom investigateur : .....  
Acronyme de l'étude : ACTION ..... N°/nom du centre : .....  
Code promoteur : CHUBX 2018/49 .....

CADRE RESERVE A L'EXPEDITEUR		
Etiquette patient	Nombre de tubes par patient	Nature de l'échantillon
	1 EDTA	Sang

Nombre total de tubes envoyés : 1

Nom de l'expéditeur : .....  
N° téléphone : .....  
Date et heure du prélèvement : .....  
Date d'envoi : ..... Signature : .....

**FAXER à CEREVANCE 05 57 82 02 79**

CADRE RESERVE AU DESTINATAIRE	
Conditions des échantillons à réception :	
<input type="checkbox"/> conformes	
<input type="checkbox"/> sous réserve → préciser les raisons : .....	
<input type="checkbox"/> non conformes → préciser les raisons : .....	
Nombre de tubes réceptionnés : .....	
Commentaires : .....	
Nom de la personne ayant réceptionné le colis : .....	
N° téléphone : .....	
Date de réception : ..... Signature : .....	

**FAXER à CEREVANCE 05 57 82 02 79**

# Documents à joindre pour IMAGINE n=2

## 1- Consentement (CST) anonymisé daté et signé

	CST titulaire autorité parentale	CST chaque parent participant	CST patient majeur	CST mineur devenu majeur
Enfant de < 6 ans	X	X		
Enfant de 6 à 12 ans	X	X		
Enfant de 13 à 17 ans	X	X		
Patient majeur		X	X	X



Etude ACTION PRIS-ANILOGOS - CHUBX 2018/49  
Version 1.1 de 09/03/2019



### NOTE D'INFORMATION POUR LES TITULAIRES DE L'AUTORITE PARENTALE

*GENETIQUE ET MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES  
DU SYNDROME D'EVANS PEDIATRIQUE  
ACTION - CHUBX 2018/49*

Promoteur de la recherche : **CHU de Bordeaux**, 12 rue Dubernat, 33 404 TALENCE Cedex  
Investigateur coordinateur : Dr Nathaly Aladjili

Madame, Monsieur,

La médecine de votre enfant (Nom, Etablissement) vous propose la participation de votre enfant à l'étude ACTION dont le CHU de Bordeaux est le promoteur.

Cette note vous donnera les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette étude. N'hésitez pas à poser toutes vos questions au médecin qui vous donne ces informations.

La participation de votre enfant est entièrement libre et volontaire. Votre enfant sera consulté pour sa participation à l'étude ; S'il ne souhaite pas participer, il ne pourra pas être passé outre son refus. Si vous ne désirez pas que votre enfant prenne part à cette étude, il continuera à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible.

#### Pourquoi cette recherche est-elle proposée à votre enfant ?

Votre enfant est atteint de syndrome d'Evans. Le syndrome d'Evans est une maladie rare, auto-immune, où le système immunitaire s'active par erreur et abîme les cellules saines de l'organisme, et parfois d'autres organes, chez certains patients, au cours du suivi.

#### Quel est l'objectif de cette recherche ?

L'étude ACTION a pour objectif d'approfondir les connaissances sur les causes du syndrome d'Evans en recherchant des causes génétiques pouvant expliquer le dérèglement du système immunitaire. Nous espérons ainsi améliorer la compréhension de la maladie et la prise en charge des patients.

#### Qui peut participer ?

Les patients concernés par cette recherche sont les patients répondant aux critères d'inclusion suivants :

- Enfant âgé de moins de 18 ans au diagnostic initial d'un syndrome d'Evans
- Dossier de patient enregistré dans la base de données de la cohorte nationale de suivi OBS'CEREVANCE
- Enfant résidant en France métropolitaine, affilié ou bénéficiaire d'un régime de Sécurité Sociale
- Consentement libre, éclairé, écrit et signé

La durée de cette étude est de 3 ans et nous espérons inclure 200 patients atteints de syndrome d'Evans à début pédiatrique.

#### Comment participer à la recherche ?

Si vous décidez de la participation de votre enfant à l'étude ACTION, vous devez signer ce formulaire de consentement, confirmant que vous avez pris votre décision en toute liberté et que vous avez compris les explications fournies par le médecin.

Vous restez libre, vous et votre enfant, d'arrêter à tout moment la participation de votre enfant à cette recherche sans encourir aucune responsabilité si aucun préjudice. Dans ce cas, vous pourrez décider d'autoriser ou non l'utilisation des échantillons déjà collectés de votre enfant, ainsi que des données médicales associées.

#### Que vous demandera-t-on ?

Cette recherche sera réalisée à partir d'un échantillon de sang supplémentaire, recueilli lors d'un prélèvement déjà réalisé pour le suivi de votre enfant, dans le service hospitalier qui le prend en charge pour le syndrome d'Evans, à l'occasion d'une consultation ou d'une hospitalisation.

Page 1 sur 7

Cette note d'information/formulaire de consentement a été conçue et rédigée à partir de la version 3.0 du 05/02/2017 de document type de GREC 8090

# Documents à joindre pour IMAGINE n=2

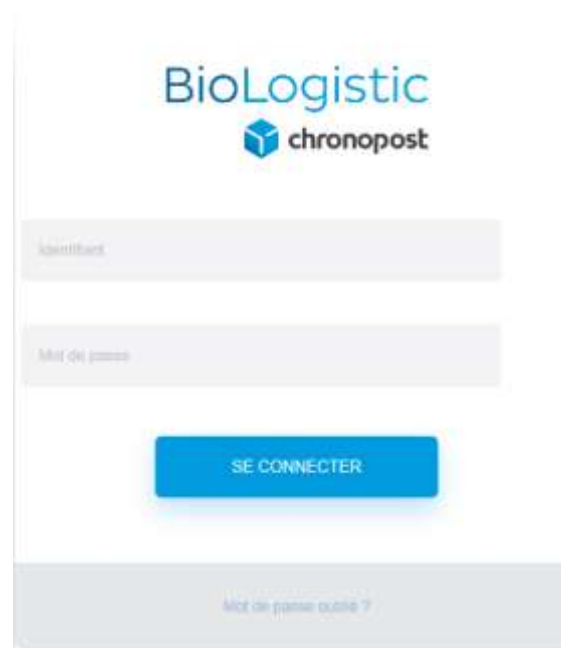
## 2- Fiche de traçabilité des échantillons à faxer avant envoi au CEREVANCE

- Placer les 2 documents et les prélèvements anonymisés et étiquetés dans l'enveloppe opaque.

	Entité d'application : Recherche clinique du CHU de Bordeaux Emetteur : Direction de la Recherche Clinique et de l'innovation	EN-RCL-648
<b>DOCUMENT D'ENREGISTREMENT</b>		Ind. : 01 Page : 1/1
<b>TRACABILITE DES ECHANTILLONS BIOLOGIQUES A RECEPTION</b> A destination d'IMAGINE, a placer dans <i>pochette opaque</i>		
<b>Références promoteur</b> Nom du promoteur : CHU de BORDEAUX..... Acronyme de l'étude : ACTION..... Code promoteur : CHUBX 2018/49.....		<b>Références Investigateur</b> Nom investigateur : ..... N°/nom du centre : .....
<b>CADRE RESERVE A L'EXPEDITEUR</b>		
<b>Code anonymisé patient</b>	<b>Nombre de tubes par patient</b>	<b>Nature de l'échantillon</b>
Enfant :	..... Héparinate de Lithium	Sang
Père :	..... Héparinate de Lithium	Sang
Mère :	..... Héparinate de Lithium	Sang
Nombre de tubes envoyés : .....		
Nom de l'expéditeur : .....		
N° téléphone : .....		
Date et heure du prélèvement : .....		
Date d'envoi : ..... <b>signature</b> .....		
<b>FAXER à CEREVANCE 05 57 82 02 79</b>		
<b>CADRE RESERVE AU DESTINATAIRE</b>		
Conditions des échantillons à réception :		
<input type="checkbox"/> conformes		
<input type="checkbox"/> sous réserve → préciser les raisons : .....		
<input type="checkbox"/> non conformes → préciser les raisons : .....		
Nombre de tubes réceptionnés : .....		
Commentaires : .....		
Nom de la personne ayant réceptionné le colis : .....		
N° téléphone : ..... <b>signature</b> .....		
Date de réception : .....		
<b>FAXER à CEREVANCE 05 57 82 02 79</b>		

# Transport des prélèvements

- Commande du transport **au plus tard la veille du prélèvement avant 16h**
- Connection sur l'interface d'accueil de bioLogistic via l'adresse : <http://bio.bio-logic.fr/>
- Identifiant et mot de passe seront transmis par l'équipe coordinatrice, dès création du compte, avant l'inclusion du premier patient.



BioLogistic  
chronopost

Identifiant

Mot de passe

SE CONNECTER

Mot de passe oublié ?

# Coordination



## **Si possible : contact avec le patient / ses parents en amont de la consultation**

Pour anticiper sur l'organisation du prélèvement du patient et de ses parents le jour de la visite d'inclusion

Par l'ARC du Centre Investigateur, ou l'ARC coordonnateur

## **Suivi des données cliniques (OBS'CEREVANCE)**

## **Suivi des résultats**

CEDI (rendus dans le cadre des soins) IMAGINE (pas avant un an)

# Conseil Scientifique



## Composition :

- Pr Bénédicte NEVEN
- Pr Alain FISCHER
- Dr Frederic RIEUX LAUCAT
- Dr Nathalie ALADJIDI
- Pr Guy LEVERGER
- Dr Thierry LEBLANC
- Pr Capucine PICARD
- Aurore CAPELLI

1 réunion téléphonique tous les 3 mois : point inclusions, RCP moléculaire

1 réunion physique annuelle

# Contacts pour l'étude

- Promoteur : **CHU de Bordeaux**  
12 rue Dubernat – 33400 TALENCE
- Médecin coordonnateur : **Dr Nathalie ALADJIDI**  
Unité d'Héματο-Oncologie Pédiatrique/CEREVANCE  
Place Amélie Raba Léon – 33076 BORDEAUX Cedex  
Tel : 05 57 82 02 61  
email : [nathalie.aladjidi@chu-bordeaux.fr](mailto:nathalie.aladjidi@chu-bordeaux.fr)
- ARC coordonnateur **Charlotte DURAND-TEYSSIER**  
CEREVANCE  
Place Amélie Raba Léon – 33076 BORDEAUX Cedex  
Tel : 05 57 82 02 61  
email : [charlotte.durand-teyssier@chu-bordeaux.fr](mailto:charlotte.durand-teyssier@chu-bordeaux.fr)



# Rappel des Bonnes Pratiques Cliniques

- Ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, devant être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des recherches biomédicales afin de garantir :
  - la protection des droits, la sécurité et la protection des personnes se prêtant à ces recherches
  - la crédibilité et la confidentialité des données à caractère personnel et des résultats de ces recherches