

# **Traitement du purpura thrombotique thrombocytopénique autoimmun de l'adulte sans plasmaphérèse : étude de phase 2**

**Investigateur principal et coordinateur :**

**Promoteur :**

## Table des matières

<b>Résumé du projet</b> .....	3
<b>Justification de l'étude</b> .....	6
<b>Objectifs de l'étude</b> .....	11
<i>Objectif principal</i> .....	11
<i>Critère de jugement principal</i> .....	12
<i>Objectifs secondaires</i> .....	12
<i>Critères de jugement secondaires</i> .....	12
<b>Population étudiée</b> .....	12
<i>Recrutement</i> .....	12
<i>Critères d'inclusion</i> .....	13
<i>Critères de non inclusion</i> .....	13
<b>Plan, déroulement de l'étude (Figure)</b> .....	14
<b>Statistiques</b> .....	14
<b>Figure</b> .....	16
<b>Annexe1. Caractéristiques pharmacologiques du caplacizumab</b> .....	17
<b>Annexe 2. Caractéristiques pharmacologiques du rituximab</b> .....	18
<b>Annexe 3. Echelle d'évaluation d'un syndrome de stress post-traumatique</b> .....	19
<b>Annexe 4. Echelle d'évaluation d'un syndrome dépressif</b> .....	21
<b>Références</b> .....	26

## Résumé du projet

<b>Titre</b>	Traitement du purpura thrombotique thrombocytopénique autoimmunitaire de l'adulte sans plasmaphérèse : étude de phase 2
<b>Investigateur principal</b>	
<b>Classification</b>	Recherche impliquant la personne humaine
<b>Promoteur</b>	
<b>Population concernée</b>	Patients adultes ayant un diagnostic de PTTi
<b>Objectifs de l'étude</b>	<p><i>Objectif principal</i></p> <p>Montrer que la fréquence des évolutions défavorables graves (décès et/ou maladie réfractaire) observées avec un traitement associant PVI/immunosuppression/caplacizumab est comparable à celle de patients historiques ayant reçu le traitement standard par EP/immunosuppression/caplacizumab.</p> <p><i>Critère de jugement principal</i></p> <p>Fréquence du critère composite « taux de décès + taux de maladies réfractaires » à J30 du début du traitement chez les patients traités par PVI/immunosuppression/caplacizumab par rapport à la cohorte CAPLAVIE.</p>
<b>Critères d'inclusion</b>	<p>Diagnostic clinique de PTTi de l'adulte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients <math>\geq</math> 18 ans ;</li> <li>- Tableau de MAT définie par une thrombopénie <math>&lt;</math> 30 G/L et/ou une insuffisance rénale définie par un taux de créatinine sérique <math>&lt;</math> 200 <math>\mu</math>mol/L (French score 1 ou 2). La confirmation du diagnostic de PTTi se fera secondairement (3 à 5 jours plus tard), grâce à l'activité ADAMTS13 qui doit être <math>&lt;</math> 10% de façon acquise (association à un anticorps anti-ADAMTS13 détectable [taux <math>&gt;</math> 25 U/mL), ou normalisation de l'activité ADAMTS13 à distance de l'épisode aigu) ;</li> <li>- Absence de défaillance d'organe définie par une atteinte cérébrale grave : déficit focal, épilepsie, troubles de la vigilance et coma.</li> <li>- Pas de contexte associé : grossesse, cancer évolutif, chimiothérapie, greffe, sepsis documenté, coagulation intravasculaire disséminée ;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient affilié à un régime de sécurité sociale.</li> </ul>
<b>Critères d'exclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tableau clinique évocateur de syndrome hémolytique et urémique (SHU) : insuffisance rénale sévère (créatinine sérique &gt; 200 µmol/L) et/ou taux de plaquettes &gt; 30 G/L (French score à 0). Ou activité ADAMTS13 &gt; 20% ;</li> <li>- Pathologie sous-jacente évolutive, grossesse ;</li> <li>- Présence de défaillances d'organe définies par une atteinte cérébrale grave : déficit focal, épilepsie, troubles de la vigilance et coma.</li> <li>- Risque de saignement majeur (saignement actif important, chirurgie susceptible de se compliquer de syndrome hémorragique sous caplacizumab) ;</li> <li>- Infection sévère évolutive contre-indiquant un traitement par rituximab.</li> </ul>
<b>Objectifs secondaires</b>	<p><i>Objectifs secondaires</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fréquence des maladies réfractaires</li> <li>- Fréquence d'un changement de stratégie thérapeutique ;</li> <li>- Fréquence des décès ;</li> <li>- Fréquence des exacerbations ;</li> <li>- Délai de normalisation durable des plaquettes</li> <li>- Volume de plasma requis pour obtenir une normalisation durable des plaquettes ;</li> <li>- Effets secondaires liés au traitement ;</li> <li>- Durée d'hospitalisation.</li> </ul>
<b>Design de l'étude</b>	Etude prospective de phase 2 contre cohorte historique
<b>Traitement et procédures</b>	<p>Une fois le diagnostic clinique de PTTi posé, les patients seront immédiatement pris en charge idéalement en unité de soins intensifs pour recevoir le traitement.</p> <p>Il n'y a pas de bilan biologique spécifique à l'étude. Les prélèvements sont ceux réalisés dans le cadre du soin courant.</p> <p>Les patients recevront immédiatement une injection de caplacizumab 10 mg par voie IV. Ils recevront ensuite une perfusion de plasma (plasma viro-inactivé par solvant/détergent ou amotosalen) de 15 ml/kg/jour durant 3 jours. De façon parallèle, un traitement par corticoïdes (prednisone 1 mg/kg/jour durant 2 à 3 semaines) sera initié.</p> <p>Le traitement par rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>/j J1, J4, J8, J15) sera</p>

	<p>débuté dès la confirmation du déficit sévère en ADAMTS13 (dès le premier jour si le dosage d'ADAMTS13 est disponible en temps réel, ou vers J3 si le dosage est externalisé).</p> <p>Après 3 jours de traitement, si le taux de plaquettes a doublé par rapport au diagnostic, que le taux de LDH a diminué (sans valeur seuil) et qu'il n'y a pas de signes cliniques traduisant une souffrance d'organe, les perfusions de plasma sont poursuivies à la dose de 5 à 10 ml/kg/j jusqu'à normalisation des plaquettes (taux <math>\geq</math> 150 G/L une fois).</p> <p>Si après 3 jours de traitement le taux de plaquettes reste stable (absence de doublement par rapport à la valeur au diagnostic) et/ou si des signes cliniques traduisant une évolutivité du PTTi apparaissent, le patient sera traité par EP jusqu'à guérison selon le schéma classique.</p> <p>Le traitement par caplacizumab sera poursuivi après normalisation du taux de plaquettes jusqu'à obtention d'un taux d'activité ADAMTS13 <math>\geq</math> 20% (l'activité ADAMTS13 sera évaluée toutes les semaines après la normalisation du taux de plaquettes).</p>
<b>Nombre de patients prévus</b>	Si on considère que les résultats des procédures thérapeutiques sont équivalents pour une différence de mortalité inférieure à 3%, pour un risque de première espèce $\alpha$ de 5% et une puissance de 90%, le nombre de patients à étudier est de 60.
<b>Nombre of sites prévus</b>	Le recrutement se fera au sein des 27 centres du centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT, <a href="http://www.cnr-mat.fr">www.cnr-mat.fr</a> ).
<b>Statistiques</b>	Les statistiques seront d'abord descriptives (médianes avec écart-types et extrêmes pour les valeurs continues ; nombre de patients/nombre total de patients étudiés et pourcentage pour les valeurs catégorielles). Puis, la comparaison des patients traités dans l'étude avec ceux de la cohorte CAPLAVIE se fera avec un test t.
<b>Calendrier de l'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Période de recrutement: 36 mois</li> <li>- Période de suivi: 90 jours</li> <li>- Durée totale de l'étude: 39 mois</li> </ul>

## Justification de l'étude

Le purpura thrombotique thrombocytopénique autoimmun (PTTi) est une forme de microangiopathie thrombotique (MAT) caractérisée par l'association d'une thrombopénie périphérique profonde, d'une anémie hémolytique mécanique (présence de schizocytes sur le frottis sanguins), et par une défaillance d'organes de sévérité variable. Le plus souvent, l'atteinte d'organe concerne le cerveau et le cœur, ces atteintes étant les plus sévères et sources d'une morbi-mortalité importante. D'autres organes peuvent être atteints comme l'intestin, le pancréas, les reins, et les glandes surrénales. Le PTTi est une maladie grave et spontanément mortelle dans presque tous les cas en l'absence de traitement adapté. Il est donc nécessaire d'en faire le diagnostic rapidement, et de débiter un traitement adapté dès le diagnostic [1,2].

Le PTTi résulte d'un déficit sévère en ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin-1 motifs ; 13rd member), qui est l'enzyme clivant les multimères de facteur Willebrand (FW) de haut poids moléculaire en multimères de bas poids moléculaire. Ce déficit résulte de la production d'anticorps dirigés contre différents épitopes de la protéine, chez des patients ayant des facteurs de risque génétiques propices à développer de l'autoimmunité [3].

Compte tenu de ces données physiopathologiques, le traitement du PTTi repose sur l'association d'échanges plasmatiques (EP) quotidiens permettant d'apporter de grandes quantités de protéine ADAMTS13 et d'immunosuppresseurs (corticothérapie et déplétion en lymphocytes B par anticorps monoclonal anti-CD20 – Rituximab). Les EP permettent d'apporter au patient jusqu'à 60 ml/kg de plasma au cours de chaque procédure en échangeant jusqu'à 1,5 masse plasmatique [4,5]. Les EP, à travers le processus de plasmaphérèse, pourraient en principe soustraire également des anticorps anti-ADAMTS13, des substances pro-aggrégantes et pro-inflammatoires. Cependant, cette hypothèse n'a jamais été clairement montrée, puisque des EP réalisés sans substitution par plasma se sont révélés inefficaces [4,5]. A l'inverse, l'apport de plasma sous la forme de perfusions de grands volumes (20 à 30 ml/kg/jour) ont pu améliorer le tableau initial de PTTi. Cependant, l'apport de tels volumes de plasma expose les patients à des surcharges hydrosodées et protéiques incompatibles avec la poursuite de ce type de stratégie au-delà de 3 à 5 jours [6,7]. L'association des EP à un traitement immunosuppresseur par corticoïdes et rituximab a pu s'associer à une diminution globale du nombre d'EP et à une diminution de la durée d'hospitalisation. Ceci est lié à la diminution de la durée de traitement par EP quotidiens, qui pouvait se prolonger au-delà de 3 à 4 semaines chez près de 25% des patients [8,9,10]. Compte tenu de l'efficacité qu'a le rituximab à prévenir les réponses lentes sous EP/corticoïdes, et la capacité qu'a ce traitement à prévenir les rechutes précoces (survenant 1 à 2 ans après l'épisode aigu), le rituximab est proposé en première ligne en association aux EP/corticoïdes chez la quasi-totalité des patients à l'heure actuelle [11]. Cependant, le rituximab, s'il a clairement permis de réduire le nombre global d'EP, n'a pas significativement modifié le taux de mortalité ; ceci est dû au fait que le rituximab n'est pas efficace immédiatement, mais au contraire au bout de 2 semaines après la première perfusion. Ainsi, le taux de mortalité du PTTi à la phase aiguë reste encore aux alentours de 10% ; ce taux de mortalité est encore supérieur chez les patients les plus âgés [12].

Récemment, l'arsenal thérapeutique du PTTi a été complété par l'utilisation d'un nanocorps dirigé contre le domaine A1 du FW, ce qui permet d'agir spécifiquement au niveau de l'interaction pathologique entre le FW et son récepteur plaquettaire (glycoprotéine 1b/IX). Le caplacizumab (Cabliivi, Sanofi) a été évalué au cours de deux essais thérapeutiques industriels positifs [13,14] qui ont permis de montrer que l'association de caplacizumab (10 mg IV avant le premier EP puis 10

mg/jour par voie sous-cutanée après chaque EP jusqu'à J30 suivant le dernier EP) au traitement historique (EP/immunosuppresseurs) permettait de réduire significativement la durée de thrombopénie, en particulier au cours des 10 premiers jours de la prise en charge. De manière plus nette, le caplacizumab a permis d'observer une meilleure stabilisation du taux de plaquettes une fois celui-ci normalisé puisque seulement 4% des patients ayant reçu du caplacizumab ont présenté une aggravation secondaire du PTTi (appelée exacerbation), contre 44% dans le bras placebo (ce qui est une fréquence classiquement observée dans ce contexte). De plus, l'adjonction de caplacizumab a permis de prévenir la survenue de maladies réfractaires au traitement, alors que dans le bras placebo près de 7% des patients ont présenté une maladie réfractaire. La conséquence est qu'aucun décès n'a été constaté dans le bras caplacizumab, contre 4% de décès dans le bras placebo. Enfin, de manière notable, le caplacizumab, en stabilisant le taux de plaquettes (lié à la quasi absence d'exacerbations), a permis de réduire très significativement la charge de soin : diminution de 37% du nombre d'EP et du volume de plasma nécessaire à l'obtention d'une réponse complète, diminution de 31% de la durée d'hospitalisation globale, et réduction de 65% de la durée de séjour en unité de soins intensifs. Sur la base de ces deux essais positifs, le caplacizumab a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour cette indication au sein de l'Union Européenne et aux Etats-Unis. Dans une étude française (CAPLAVIE) soumise pour publication, 90 patients atteints de PTTi ont été traités (durant la période d'autorisation temporaire d'utilisation [ATU] et de post-ATU) selon un schéma dit « triplette » associant dès le diagnostic clinique des EP quotidiens, une immunosuppression par corticoïdes et rituximab, et du caplacizumab. Les résultats obtenus sont comparables à ceux observés dans les essais d'enregistrement. En effet, ce traitement adressant les 3 aspects de la physiopathologie du PTTi (déficit sévère en ADAMTS13, anticorps anti-ADAMTS13 et hyper-agrégabilité plaquettaire liée à un excès de multimères de FW de très haut poids moléculaire), a permis de n'observer qu'un décès chez une patients très âgée (83 ans), un seul cas de maladie réfractaire (soit 2,2% d'évolutions défavorables graves), et 3,3% d'exacerbations, contre 12% et 44%, respectivement, au sein d'une cohorte historique de patients atteints de PTTi (p-value < 0.001). De même, les volumes de plasma et le nombre d'EP a pu être réduit d'un facteur 2 à 3, et la durée d'hospitalisation globale a pu être diminuée de 35%. Ainsi, le nombre médian d'EP a pu être réduit de 13 à 6, avec une cinétique d'ascension des plaquettes régulière, sans aggravation secondaire. En termes d'effets secondaires liés à l'utilisation de caplacizumab, la moitié des patients (51%) a présenté au moins un effet secondaire. Nous avons surtout noté la survenue de thrombocytoses (18 épisodes) de résolution spontanée, des saignements le plus souvent bénins (épistaxis, gingivorrhagies, ecchymoses et hématomes : 28 épisodes), une tuméfaction au site d'injection survenant le plus souvent en fin de traitement (3 cas). Un effet secondaire grave (choc hémorragique) a été noté chez un patient âgé et qui recevait de façon concomitante un traitement par anti-agrégant plaquettaire (clopidogrel). Ainsi le profil de tolérance du caplacizumab est apparu dans cette étude (ainsi que dans les essais d'enregistrement) acceptable par rapport au bénéfice observé. La durée de traitement par caplacizumab a été variable, le plus souvent de 30 jours après le dernier EP. Dans quelques cas, le traitement par caplacizumab a été suspendu dès l'obtention d'une activité ADAMTS13 supérieure ou égale à 20% (seuil considéré comme protecteur), qui a parfois été observé avant J30 (un tiers des patients). A l'inverse, chez 12% des patients, le traitement a dû être poursuivi au-delà de J50 compte tenu d'un déficit sévère persistant en ADAMTS13. Une seule rechute clinique a été observée durant la période de suivi médiane de 6 mois. Actuellement, un PHRC national a été obtenu par notre équipe afin d'évaluer la possibilité de suspendre le traitement par caplacizumab dès l'obtention d'un seuil d'activité ADAMTS13 de 20%, afin de pouvoir proposer un traitement plus personnalisé par caplacizumab à chaque patient. Ce PHRC devrait être ouvert aux inclusions en 2021.

L'ensemble de ces données permettent ainsi de constater que le pronostic du PTTi s'est considérablement amélioré. Parmi les facteurs impactant encore la morbi-mortalité de la maladie, figurent les situations suivantes :

- L'âge. Notre équipe a pu montrer que les patients âgés de 60 ans ou plus ont un risque de mortalité accru qui évolue de manière linéaire avec l'âge. De plus, le tableau clinique est moins typique au-delà de 60 (atteinte neurologique différente avec davantage de manifestations à type de délire, de troubles du comportement, de convulsions ; les cytopénies sont un peu moins profondes...), ce qui aboutit à un retard diagnostique impactant le pronostic vital. Enfin, nous avons montré que la survenue d'un PTTi chez le sujet âgé impact négativement et de manière indépendante l'espérance de vie.
- La survenue de séquelles neuro-cognitives [15]. Les patients présentant un épisode de PTTi conservent dans près d'un tiers des cas des séquelles neuro-cognitives à type de troubles cognitifs et mnésiques, syndrome dépressif, céphalées, anxiété, difficulté à la reprise du travail... [15 ,16]. Ces anomalies ont encore une origine indéterminée. Elles ne sont pas liées au nombre d'épisodes de PTTi et ne sont pas liées la survenue d'une atteinte cérébrale clinique ou radiologique particulière. En particulier, elles peuvent s'observer chez des patients n'ayant pas de signes radiologiques au plan cérébral. Une hypothèse pourrait être qu'il existe une souffrance cérébrale infra-radiologique responsable de ces séquelles. De manière intéressante, l'ensemble de ces troubles se rapproche d'un tableau psychiatrique de syndrome de stress post-traumatique et pourraient ainsi en être une conséquence [17].
- Enfin, il existe encore une morbidité, et même une mortalité, importantes en rapport avec l'utilisation des EP et l'hospitalisation en unité de soins intensifs.

Les EP sont une procédure lourde, associée à de multiples complications, dont la fréquence est de 22% à 30% [18,19,20 ,21]. Le **Tableau 1** résume les données d'une publication rapportant les complications liées aux EP (incluant celles en rapport avec l'utilisation de plasma) à partir d'une série de 71 patients américains [18].

On constate ainsi que des complications sévères comme des infections systémiques bactériennes ou fongiques, des thromboses veineuses, des hémorragies ou des pneumothorax peuvent être observées. Ces complications (27 au total) sont importantes dans la mesure où elles ont été observées chez 21 patients (soit 30% des patients au total). De façon notable, 2 patients sont décédés de ces complications. Par ailleurs, 12 épisodes de bactériémie ou de fongémie ont été observés chez 11 patients, ce qui représente la complication la plus fréquente (observée chez 17% des patients ; représente 44% des complications sévères).

Le **Tableau 2** complète les données des tableaux précédents (travail issu de la même équipe avec une période d'étude plus importante), permettant de confirmer les données précédentes sur un plus grand nombre de malades [21].



**TABLE 1. Classification of PE complications: central venous catheter access-related complications and plasma-related complications**

Catheter-related	Plasma-related
Insertion procedure	Allergic
Pneumothorax	Hypoxemia
Hemorrhage	Hypotension
	Seizure
Infection	Serum sickness
Systemic infection	Urticaria
Bacteremia	
Fungemia	Alkalosis
Local infection at catheter site	Tetany
	Nausea, vomiting, diarrhea
Thrombosis	
Venous thrombosis	Volume depletion
Catheter obstruction	Hypotension
	Syncope, seizure
	Infection
	Transfusion-transmitted virus

**TABLE 2. Major complications of PE treatment in patients with clinically suspected TTP-HUS\***

Complications	Current study 2002-2005 (n = 57)	Total number of patients 1996-2005 (n = 206)
<b>Catheter-related complications</b>		
Death	2	5
Pulmonary hemorrhage and pneumothorax	1	3
Systemic infection	1	2
<b>Nonfatal complications</b>		
Systemic infection	12	53
Documented bacteremia	9	29
Suspected bacteremia†	8	24
Fungemia	1	3
Thrombosis	0	2
Catheter obstruction‡	4	20
Venous thrombosis requiring systemic anticoagulation	3	15
Pulmonary hemorrhage	1	5
Retroperitoneal hemorrhage	0	2
Pericardial tamponade	0	1
Pneumothorax§	0	1
<b>Plasma-related complications (none were fatal)</b>		
Hypotension requiring dopamine	3	7
Anaphylaxis with cardiac arrest	0	1
Serum sickness	0	2
Hypoxia	1	5
Vomiting¶	0	1

\* The classification of complications as central venous catheter-related or plasma-related and the definition of major complications have been previously described.<sup>3</sup>

† Negative blood cultures but presence of systemic symptoms required treatment with a full course of parenteral antibiotics for presumed sepsis.

‡ Required placement of a new catheter and/or prevented PE.

§ Required chest tube.

|| Required mechanical ventilation.

¶ Required stopping PE.

Le **Tableau 3** détaille les complications en rapport avec l'utilisation d'une voie veineuse centrale (d'après [18]).

Complication	Number of complications for types of catheters		
	Femoral	Subclavian/internal jugular	
		Percutaneous	Tunneled
<b>Catheter insertion</b>			
Pneumothorax requiring chest tube		1	
Hemorrhage			
Requiring transfusion		1	
Preventing PE			1
<b>Infection</b>			
Bacteremia documented	2	5	3
Fungemia documented	1		1
<b>Thrombosis</b>			
Venous thrombosis requiring anticoagulation	1		1
Catheter obstruction requiring removal of catheter	4	1	2

Récemment, notre équipe a rapporté que les événements thrombo-emboliques veineux sont fréquents au cours de la prise en charge du PTTi, en particulier au niveau de la voie veineuse centrale. De manière intéressante, ces complications thrombo-emboliques sont associées à un traitement prolongé par EP [22]. Un autre travail a également souligné que les complications iatrogènes en rapport avec les EP étaient plus fréquentes au cours du PTTi, compte tenu de la nécessité de réaliser un traitement prolongé chez ce type de patients [23]. Ces résultats soulignent l'importance de pouvoir réduire la charge de soin chez ces patients pour limiter les complications iatrogènes, à un moment où le pronostic de la maladie devient très bon (survie > 95%).

Dans ce sens, la mise à disposition du caplacizumab pourrait laisser entrevoir des perspectives de traitements avec beaucoup moins d'EP. Cela a été montré dans notre étude CAPLAVIE (soumis pour publication). De façon intéressante, des stratégies thérapeutiques sans EP ont été réalisées chez des patients atteints de PTTi pour lesquels l'utilisation de plasma était impossible (témoins de Jéhovah) [24], avec apparemment une efficacité comparable à celle d'un traitement qui aurait comporté des EP. D'autres travaux ont rapporté l'utilisation d'un traitement associant caplacizumab et immunosuppression chez des patients chez lesquels il a été décidé (8 épisodes de PTTi au total), après concertation avec le patient, de ne pas réaliser d'EP. Les raisons étaient les suivantes :

- Accès à une voie veineuse centrale difficile (2 cas);
- Présentation peu sévère de la maladie (4 cas) ;
- Refus du patient de réaliser des EP (2 cas)

Quatre de ces patients avaient une présentation clinique jugée peu sévère. Sur une série de 6 patients (représentant 7 épisodes) pour lesquels les détails cliniques sont disponibles (Völker et al., J Thromb Haemost, sous presse), les patients étaient âgés de 40 ans en médiane (IQR, 31,8-58) (extrêmes, 25-75). Cinq patients avaient une rechute du PTTi. Trois patients avaient des signes

neurologiques (aphasie, paresthésies faciales, infarctus cérébraux récents ou d'allure ancienne). Deux patients avaient une élévation de la troponine, traduisant une atteinte cardiaque.

Le caplacizumab a été administré à la dose classique de 10 mg/j en IV pour la première injection, puis par voie sous-cutanée de façon quotidienne. Une corticothérapie a été associée chez tous les patients, et le rituximab a été associé dans 4/7 épisodes. Chez tous les patients, le taux de plaquettes est remonté rapidement, dès la première injection après une durée médiane de 17 heures (IQR, 6-48) (extrêmes, 6-72 heures). Le temps médian de triplement des plaquettes était de 22 heures (IQR, 17-96 heures) (extrêmes, 6-120 heures). Une diminution parallèle des valeurs du taux de LDH a également été observé. Les 7 épisodes (6 patients) ont guéri sans séquelles. Le caplacizumab a été poursuivi jusqu'à amélioration du taux d'ADAMTS13 dans 6 cas. Un cas est resté avec un déficit sévère persistant en ADAMTS13. Le délai médian d'augmentation de l'activité ADAMTS13 > 10% était de 18 jours, et de 25 jours pour une activité > 20% (Völker et al., J Thromb Haemost, sous presse). Ces observations suggèrent ainsi qu'un traitement du PTTi sans le recours à des EP semble faisable. Les perspectives de cette approche sont d'une part un allègement considérable de la lourdeur de prise en charge du PTTi. De plus, il est probable que le rapport cout-bénéfice est favorable (économies de plasma, de séances d'EP, diminution du temps infirmier).

Sur la base de ces observations, nous souhaitons dans cette étude évaluer la faisabilité et l'efficacité d'un traitement associant perfusions de plasma (sans EP), immunosuppression par corticoïdes et rituximab, et caplacizumab, chez des patients atteints de PTTi sans atteintes viscérales menaçantes (examen neurologique ne retrouvant pas de déficit focal, absence de convulsion). Notre position est qu'il est encore hypothétique (preuves insuffisantes) de considérer que l'on peut totalement supprimer l'apport d'ADAMTS13 dans le PTTi. Pour cela, nous proposons un apport en ADAMTS13 sous la forme de perfusions de faibles doses de plasma (PVI) (10 à 15 ml/kg/jour).

Si nos résultats sont positifs (évolution favorable des patients traités par PVI/immunosuppression/caplacizumab), les perspectives sont de pouvoir diminuer considérablement la charge de soin dans les formes peu graves de PTTi. Ensuite, ce régime pourra être évalué dans les formes plus graves de PTTi, en proposant 1 à 2 EP seulement, puis seulement des perfusions de plasma en cas d'évolution favorable. Enfin, dans un proche avenir, les perfusions de plasma pourraient être remplacées par l'administration d'ADAMTS13 recombinante. Les perspectives et l'importance de ce travail sont donc importantes.

## Objectifs de l'étude

### *Objectif principal*

Montrer que la fréquence des évolutions défavorables graves (décès et/ou maladie réfractaire) observées avec un traitement associant PVI/immunosuppression/caplacizumab est comparable à celle de patients historiques ayant reçu le traitement standard par EP/immunosuppression/caplacizumab.

### *Critère de jugement principal*

Fréquence du critère composite « taux de décès + taux de maladies réfractaires » à J30 du début du traitement chez les patients traités par PVI/immunosuppression/caplacizumab par rapport à la cohorte CAPLAVIE.

### *Objectifs secondaires*

- Fréquence des maladies réfractaires
- Fréquence d'un changement de stratégie thérapeutique ;
- Fréquence des décès ;
- Fréquence des exacerbations ;
- Délai de normalisation durable des plaquettes
- Volume de plasma requis pour obtenir une normalisation durable des plaquettes ;
- Effets secondaires liés au traitement ;
- Durée d'hospitalisation ;

### *Critères de jugement secondaires*

- Fréquence des malades considérés comme réfractaires à J4 (absence de doublement du taux de plaquettes après 3 jours pleins de traitement) par rapport à la cohorte CAPLAVIE ;
- Fréquence des patients nécessitant de changer de traitement pour recevoir des EP ;
- Fréquence des décès à J30 par rapport à la cohorte CAPLAVIE ;
- Fréquence des exacerbations par rapport à la cohorte CAPLAVIE ;
- Délai pour obtenir un taux de plaquettes normal et durable (> ou = 30 jours) par rapport à la cohorte CAPLAVIE ;
- Volume de plasma requis pour obtenir un taux de plaquettes normal et durable (> ou = 30 jours) par rapport à la cohorte CAPLAVIE ;
- Fréquence des effets secondaires totaux (liés à l'ensemble de la procédure thérapeutique) par rapport à la cohorte CAPLAVIE ;
- Durée d'hospitalisation par rapport à la cohorte CAPLAVIE

## Population étudiée

### *Recrutement*

Le recrutement se fera au sein des 27 centres du centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT, [www.cnr-mat.fr](http://www.cnr-mat.fr)) (Tableau 4).

Si on considère que les résultats des procédures thérapeutiques sont équivalents pour une différence de mortalité inférieure à 3%, pour un risque de première espèce  $\alpha$  de 5% et une puissance de 90%, le nombre de patients à étudier est de 60.

**Tableau 4.** Inclusion, période d'inclusion et rythme d'inclusion prévisionnels.

	Nombre de patients
Nombre total de patients étudiés (maximum)	60
Nombre de centres	27
Période d'inclusion (mois)	36
Nombre de patients/centre	2,5
Nombre de patients/centre/an	1,5
Durée de suivi (jours après le dernier EP)	90

#### *Critères d'inclusion*

Diagnostic clinique de PTTi de l'adulte :

- Patients  $\geq$  18 ans ;
- Tableau de MAT définie par une thrombopénie  $<$  30 G/L et/ou une insuffisance rénale définie par un taux de créatinine sérique  $<$  200  $\mu$ mol/L (French score 1 ou 2, [11,25]). La confirmation du diagnostic de PTTi se fera secondairement (3 à 5 jours plus tard), grâce à l'activité ADAMTS13 qui doit être  $<$  10% de façon acquise (association à un anticorps anti-ADAMTS13 détectable [taux  $>$  25 U/mL], ou normalisation de l'activité ADAMTS13 à distance de l'épisode aigu) ;
- Pas de contexte associé : grossesse, cancer évolutif, chimiothérapie, greffe, sepsis documenté, coagulation intravasculaire disséminée ;
- Absence de défaillance d'organe définie par une atteinte cérébrale grave : déficit focal, épilepsie, troubles de la vigilance et coma.
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale.

#### *Critères de non inclusion*

- Tableau clinique évocateur de syndrome hémolytique et urémique (SHU) : insuffisance rénale sévère (créatinine sérique  $>$  200  $\mu$ mol/L) et/ou taux de plaquettes  $>$  30 G/L (French score à 0, [11,25]). Ou activité ADAMTS13  $>$  20% ;

- Pathologie sous-jacente évolutive, grossesse ;
- Présence de défaillances d'organe définies par une atteinte cérébrale grave : déficit focal, épilepsie, troubles de la vigilance et coma.
- Risque de saignement majeur (saignement actif important, chirurgie susceptible de se compliquer de syndrome hémorragique sous caplacizumab) ;
- Infection sévère évolutive contre-indiquant un traitement par rituximab.

## Plan, déroulement de l'étude (Figure)

Une fois le diagnostic clinique de PTTi posé, les patients seront immédiatement pris en charge idéalement en unité de soins intensifs pour recevoir le traitement.

Il n'y a pas de bilan biologique spécifique à l'étude. Les prélèvements sont ceux réalisés dans le cadre du soin courant.

Les patients recevront immédiatement une injection de caplacizumab 10 mg par voie IV. Ils recevront ensuite une perfusion de plasma (plasma viro-inactivé par solvant/détergent ou amotosalen) de 15 ml/kg/jour durant 3 jours. De façon parallèle, un traitement par corticoïdes (prednisone 1 mg/kg/jour durant 2 à 3 semaines) sera initié [6,7].

Le traitement par rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>/j J1, J4, J8, J15) [9,11] pourra être débuté chez les patients ayant un diagnostic évident de PTTi (French score à 2 ou activité ADAMTS13 indétectable obtenue dans les 24h). En cas de French score à 1 (et si l'activité ADAMTS13 n'est pas disponible immédiatement), le rituximab sera débuté dès la confirmation du déficit sévère en ADAMTS13 (habituellement vers J3).

Après 3 jours de traitement, si le taux de plaquettes a doublé par rapport au diagnostic, que le taux de LDH a diminué (sans valeur seuil) et qu'il n'y a pas de signes cliniques traduisant une souffrance d'organe, les perfusions de plasma sont poursuivies à la dose de 5 à 10 ml/kg/j jusqu'à normalisation des plaquettes (taux  $\geq$  150 G/L une fois).

Si après 3 jours de traitement le taux de plaquettes reste stable (absence de doublement par rapport à la valeur au diagnostic) et/ou si des signes cliniques traduisant une évolutivité du PTTi apparaissent, le patient sera traité par EP jusqu'à guérison selon le schéma classique.

Le traitement par caplacizumab sera poursuivi après normalisation du taux de plaquettes jusqu'à obtention d'un taux d'activité ADAMTS13  $\geq$  20% (l'activité ADAMTS13 sera évaluée toutes les semaines après la normalisation du taux de plaquettes) ou au maximum jusqu'à J90 suivant le dernier EP.

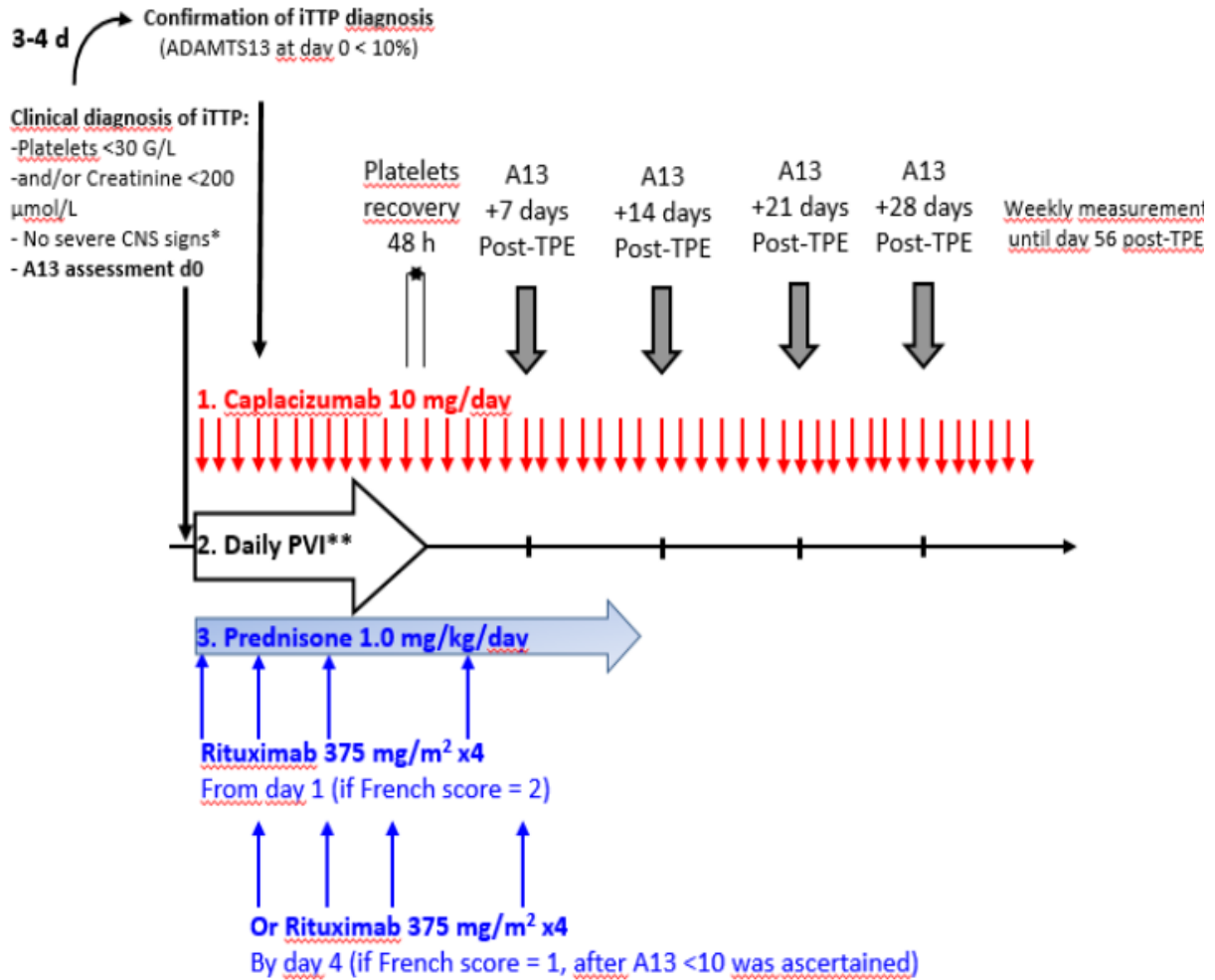
A la fin du suivi protocolaire (J90 après le dernier EP), une recherche de signes qui pourraient témoigner d'un syndrome de stress post-traumatique, ainsi qu'une évaluation de l'humeur seront réalisées (annexes 3 et 4) [15-17].

## Statistiques

Les statistiques seront d'abord descriptives (médianes avec écart-types et extrêmes pour les valeurs continues ; nombre de patients/nombre total de patients étudiés et pourcentage pour les

valeurs catégorielles). Puis, la comparaison des patients traités dans l'étude avec ceux de la cohorte CAPLAVIE se fera avec un test t.

Figure



\* Severe CNS signs include focal deficiency, seizure, trouble of consciousness and coma

\*\* 10-15 ml/kg day 1 to day 3; then 5-10 ml/kg until platelet recovery (≥ 150 G/L)



## Annexe1. Caractéristiques pharmacologiques du caplacizumab

Drug name (generic)	Caplacizumab
Dosage form / route of administration/ Pharmacokinetics	<p>Caplacizumab 10mg – lyophilized powder for solution injection</p> <p>Intravenous for the first dose and subcutaneous for all subsequent doses</p> <p>Cmax is reached 6-7 h post-dose, with high bioavailability. Half-life is reported to be in the range of 16-27 hours. The elimination of caplacizumab is highly divided among hepatic, target-driven and renal elimination</p>
Indication	Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura
Pharmacology description/mechanism of action	Caplacizumab is directed towards the A1 domain of vWF and specifically inhibits the interaction with the platelet glycoprotein Ib (GP1b) receptor.
Chemical structure	Anti-von Willebrand factor humanized, bivalent variable-domain-only immunoglobulin fragment
Pivotal trial(s)	TITAN [1] , HERCULES [18]

## Annexe 2. Caractéristiques pharmacologiques du rituximab

Drug name (generic)	Rituximab
Dosage form / route of administration/ Pharmacokinetics	The infusion must start at an infusion rate of 50 mg/hour during the first 30 minutes. In case of good tolerance, the infusion rate can be increased by 50 mg (from 50 to 100 mg/hour) every 30 minutes up to a maximum infusion rate of 400 mg/h.
Indication	TTP; off label use (regulatory instances (HAS) provided a temporary recommendation of use).
Pharmacology description/mechanism of action	Rituximab is an anti-CD20 monoclonal antibody that depletes B-cells in peripheral blood. It targets the CD20 antigen via the Fab domain. The Fc domain recruits immune effector functions to mediate B-cells lysis.
Chemical structure	Rituximab is a genetically engineered chimeric murine and human monoclonal antibody directed against the CD20 antigen. Rituximab is an IgG/Kappa immunoglobulin containing murine light- and heavy-chain variable region sequences and human constant-region sequences.
Pivotal trial(s)	[8-10]



	pas du tout	un peu	parfois	souvent	très souvent
6. Éviter de penser ou de parler de votre épisode stressant ou éviter des sentiments qui sont en relation avec lui.	1	2	3	4	5
7. Éviter des activités ou des situations parce qu'elles vous rappellent votre épisode stressant.	1	2	3	4	5
8. Avoir des difficultés à se souvenir de parties importantes de l'expérience stressante.	1	2	3	4	5
9. Perte d'intérêt dans des activités qui habituellement vous faisaient plaisir.	1	2	3	4	5
10. Se sentir distant ou coupé(e) des autres personnes.	1	2	3	4	5
11. Se sentir émotionnellement anesthésié(e) ou être incapable d'avoir des sentiments d'amour pour ceux qui sont proches de vous.	1	2	3	4	5
12. Se sentir comme si votre avenir était en quelque sorte raccourci.	1	2	3	4	5
13. Avoir des difficultés pour vous endormir ou rester endormi(e).	1	2	3	4	5
14. Se sentir irritable ou avoir des bouffées de colère.	1	2	3	4	5
15. Avoir des difficultés à vous concentrer.	1	2	3	4	5
16. Être en état de super-alarme, sur la défensive, ou sur vos gardes.	1	2	3	4	5
17. Se sentir énervé(e) ou sursauter facilement.	1	2	3	4	5
<b>Score total :</b>					

Les 17 items peuvent être regroupés en 3 échelles correspondant aux 3 syndromes principaux de l'ESPT :

- **L'intrusion** (items 1 à 5) ;
- **L'évitement** (items 6 à 12)
- **L'hyperstimulation** (items 13 à 17).

Avec le score seuil de 44 pour le diagnostic ESPT, la sensibilité est de 97 % et la spécificité de 87 %. Avec un seuil à 34<sup>1</sup> l'échelle PCLS permet avec une sensibilité de 78 % et une spécificité de 94 % de repérer les sujets relevant d'une prise en charge psychiatrique ou psychothérapeutique au-delà de la présence ou non d'un ESPT.

## Annexe 4. Echelle d'évaluation d'un syndrome dépressif

**BDI-II**

*Ce questionnaire comporte 21 groupes d'énoncés. Veuillez lire avec soin chacun de ces groupes puis, dans chaque groupe, choisissez l'énoncé qui décrit le mieux comment vous vous êtes senti(e) au cours des deux dernières semaines, incluant aujourd'hui. Encercliez alors le chiffre placé devant l'énoncé que vous avez choisi. Si, dans un groupe d'énoncés, vous en trouvez plusieurs qui semblent décrire également bien ce que vous ressentez, choisissez celui qui a le chiffre le plus élevé et encercliez ce chiffre. Assurez-vous bien de ne choisir qu'un seul énoncé dans chaque groupe, y compris le groupe #16 et #18.*

---

**1 Tristesse**

- 0 Je ne me sens pas triste.
- 1 Je me sens très souvent triste.
- 2 Je suis tout le temps triste.
- 3 Je suis si triste ou si malheureux(se) que ce n'est pas supportable.

**2 Pessimisme**

- 0 Je ne suis pas découragé(e) face à mon avenir.
- 1 Je me sens plus découragé(e) qu'avant face à mon avenir.
- 2 Je ne m'attends pas à ce que les choses s'arrangent pour moi.
- 3 J'ai le sentiment que mon avenir est sans espoir et qu'il ne peut qu'empirer.

**3 Échecs dans le passé**

- 0 Je n'ai pas le sentiment d'avoir échoué dans la vie, d'être un(e) raté(e).
- 1 J'ai échoué plus souvent que je n'aurais dû.
- 2 Quand je pense à mon passé, je constate un grand nombre d'échecs.
- 3 J'ai le sentiment d'avoir complètement raté ma vie.

**4 Perte de plaisir**

- 0 J'éprouve toujours autant de plaisir qu'avant aux choses qui me plaisent.
- 1 Je n'éprouve pas autant de plaisir aux choses qu'avant.
- 2 J'éprouve très peu de plaisir aux choses qui me plaisaient habituellement.
- 3 Je n'éprouve aucun plaisir aux choses qui me plaisaient habituellement.

**5 Sentiments de culpabilité**

- 0 Je ne me sens pas particulièrement coupable.
- 1 Je me sens coupable pour bien des choses que j'ai faites ou que j'aurais dû faire.
- 2 Je me sens coupable la plupart du temps.
- 3 Je me sens tout le temps coupable.

Nom: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

**6 Sentiment d'être puni(e)**

- 0 Je n'ai pas le sentiment d'être puni(e).
- 1 Je sens que je pourrais être puni(e).
- 2 Je m'attends à être puni(e).
- 3 J'ai le sentiment d'être puni(e).

**7 Sentiments négatifs envers soi-même**

- 0 Mes sentiments envers moi-même n'ont pas changé.
- 1 J'ai perdu confiance en moi.
- 2 Je suis déçu(e) par moi-même.
- 3 Je ne m'aime pas du tout.

**8 Attitude critique envers soi**

- 0 Je ne me blâme pas ou ne me critique pas plus que d'habitude.
- 1 Je suis plus critique envers moi-même que je ne l'étais.
- 2 Je me reproche tous mes défauts.
- 3 Je me reproche tous les malheurs qui arrivent.

**9 Pensées ou désirs de suicide**

- 0 Je ne pense pas du tout à me suicider.
- 1 Il m'arrive de penser à me suicider, mais je ne le ferai pas.
- 2 J'aimerais me suicider.
- 3 Je me suiciderais si l'occasion se présentait.

**10 Pleurs**

- 0 Je ne pleure pas plus qu'avant.
- 1 Je pleure plus qu'avant.
- 2 Je pleure pour la moindre petite chose.
- 3 Je voudrais pleurer mais je ne suis pas capable.

**11 Agitation**

- 0 Je ne suis pas plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.
- 1 Je me sens plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.
- 2 Je suis si agité(e) ou tendu(e) que j'ai du mal à rester tranquille.
- 3 Je suis si agité(e) ou tendu(e) que je dois continuellement bouger ou faire quelque chose.

**12 Perte d'intérêt**

- 0 Je n'ai pas perdu d'intérêt pour les gens ou pour les activités.
- 1 Je m'intéresse moins qu'avant aux gens et aux choses.
- 2 Je ne m'intéresse presque plus aux gens et aux choses.
- 3 J'ai du mal à m'intéresser à quoique ce soit.

Nom: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

**13 Indécision**

- 0 Je prends des décisions toujours aussi bien qu'avant.
- 1 Il m'est plus difficile que d'habitude de prendre des décisions.
- 2 J'ai beaucoup plus de mal qu'avant à prendre des décisions.
- 3 J'ai du mal à prendre n'importe quelle décision.

**14 Dévalorisation**

- 0 Je pense être quelqu'un de valable.
- 1 Je ne crois pas avoir autant de valeur ni être aussi utile qu'avant.
- 2 Je me sens moins valable que les autres.
- 3 Je sens que je ne vauds absolument rien.

**15 Perte d'énergie**

- 0 J'ai toujours autant d'énergie qu'avant.
- 1 J'ai moins d'énergie qu'avant.
- 2 Je n'ai pas assez d'énergie pour pouvoir faire grand-chose.
- 3 J'ai trop peu d'énergie pour faire quoi que ce soit.

**16 Modifications dans les habitudes de sommeil**

- 0 Mes habitudes de sommeil n'ont pas changé.
- 1a Je dors un peu plus que d'habitude.
- 1a Je dors un peu moins que d'habitude.
- 2b Je dors beaucoup plus que d'habitude.
- 2b Je dors beaucoup moins que d'habitude.
- 3c Je dors presque toute la journée.
- 3c Je me réveille une ou deux heures plus tôt et je suis incapable de me rendormir.

**17 Irritabilité**

- 0 Je ne suis pas plus irritable que d'habitude.
- 1 Je suis plus irritable que d'habitude.
- 2 Je suis beaucoup plus irritable que d'habitude.
- 3 Je suis constamment irritable.

**18 Modifications de l'appétit**

- 0 Mon appétit n'a pas changé.
- 1a J'ai un peu moins d'appétit que d'habitude.
- 1b J'ai un peu plus d'appétit que d'habitude.
- 2a J'ai beaucoup moins d'appétit que d'habitude.
- 2b J'ai beaucoup plus d'appétit que d'habitude.
- 3a Je n'ai pas d'appétit du tout.
- 3b J'ai constamment envie de manger.



Nom: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

**19 Difficulté à se concentrer**

- 0 Je parviens à me concentrer toujours aussi bien qu'avant.
- 1 Je ne parviens pas à me concentrer aussi bien que d'habitude.
- 2 J'ai du mal à me concentrer longtemps sur quoi que ce soit.
- 3 Je me trouve incapable de me concentrer sur quoi que ce soit.

**20 Fatigue**

- 0 Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude.
- 1 Je me fatigue plus facilement que d'habitude.
- 2 Je suis trop fatigué(e) pour faire un grand nombre de choses que je faisais avant.
- 3 Je suis trop fatigué(e) pour faire la plupart des choses que je faisais avant.

**21 Perte d'intérêt pour le sexe**

- 0 Je n'ai pas noté de changement récent dans mon intérêt pour le sexe.
- 1 Le sexe m'intéresse moins qu'avant.
- 2 Le sexe m'intéresse beaucoup moins maintenant.
- 3 J'ai perdu tout intérêt pour le sexe.

Analyse des scores :

- 0-9 : indique une dépression mineure ;
- 10-18 : indique une légère dépression ;
- 19-29 : indique une dépression modérée ;
- 30-63 : indique une dépression sévère.

## Références

1. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017;129(21):2836-2846.
2. Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lammle B, Moake JL, Miyata T, Vanhoorelbeke K. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17020.
3. Hrdinova J, D'Angelo S, Graca NAG, Ercig B, Vanhoorelbeke K, Veyradier A, Voorberg J, Coppo P. Dissecting the pathophysiology of immune thrombotic thrombocytopenic purpura: interplay between genes and environmental triggers. *Haematologica* 2018;103(7):1099-1109.
4. Picod A, Coppo P. When targeted therapies alleviate the burden of TPE: The example of immune-mediated TTP. *Transfus Apher Sci* 2019;58(3):273-277.
5. Picod A, Provot F, Coppo P. Therapeutic plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Presse Med* 2019;48(11 Pt 2):319-327.
6. Coppo P, Bussel A, Charrier S, Adrie C, Galicier L, Boulanger E, Veyradier A, Leblanc T, Alberti C, Azoulay E, Le Gall JR, Schlemmer B. High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(1):27-38.
7. Novitzky N, Jacobs P, Rosenstrauch W. The treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: plasma infusion or exchange? *Br J Haematol* 1994;87(2):317-320.
8. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, Machin SJ. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011;118(7):1746-1753.
9. Froissart A, Veyradier A, Hie M, Benhamou Y, Coppo P. Rituximab in autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: A success story. *Eur J Intern Med* 2012;26(9):659-665.
10. Benhamou Y, Paintaud G, Azoulay E, Poullin P, Galicier L, Desvignes C, Baudel JL, Peltier J, Mira JP, Pene F, Presne C, Saheb S, Deligny C, Rousseau A, Feger F, Veyradier A, Coppo P. Efficacy of a rituximab regimen based on B cell depletion in thrombotic thrombocytopenic purpura with suboptimal response to standard treatment: Results of a phase II, multicenter noncomparative study. *Am J Hematol* 2016;91(12):1246-1251.
11. Coppo P, Cuker A, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;3(1):26-37.
12. Prevel R, Roubaud-Baudron C, Gourlain S, Jamme M, Peres K, Benhamou Y, Galicier L, Azoulay E, Poullin P, Provot F, Maury E, Presne C, Hamidou M, Saheb S, Wynckel A, Servais A, Girault S, Delmas Y, Chatelet V, Augusto JF, Mousson C, Perez P, Halimi JM, Kanouni T, Lautrette A, Charvet-Rumpler A, Deligny C, Chauveau D, Veyradier A, Coppo P. Immune thrombotic thrombocytopenic purpura in older patients: prognosis and long-term survival. *Blood* 2019;134(24):2209-2217.
13. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knobl P, Wu H, Artoni A, Westwood JP, Mansouri Taleghani M, Jilma B, Callewaert F, Ulrichs H, Duby C, Tersago D. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2016;374(6):511-522.

14. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knobl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019;380(4):335-346.
15. Cataland SR, Scully MA, Paskavitz J, Maruff P, Witkoff L, Jin M, Uva N, Gilbert JC, Wu HM. Evidence of persistent neurologic injury following thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2011;86(1):87-89.
16. Saultz JN, Wu HM, Cataland S. Headache prevalence following recovery from TTP and aHUS. *Ann Hematol* 2015;94(9):1473-1476.
17. Chaturvedi S, Oluwole O, Cataland S, McCrae KR. Post-traumatic stress disorder and depression in survivors of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res* 2017;151:51-56.
18. Rizvi MA, Vesely SK, George JN, Chandler L, Duvall D, Smith JW, Gilcher RO. Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic-uremic syndrome. *Transfusion* 2000;40(8):896-901.
19. Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: a prospective study of 1,727 procedures. *J Clin Apher* 2007;22(5):270-276.
20. Som S, Deford CC, Kaiser ML, Terrell DR, Kremer Hovinga JA, Lammler B, George JN, Vesely SK. Decreasing frequency of plasma exchange complications in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome, 1996 to 2011. *Transfusion* 2012;52(12):2525-2532; quiz 2524.
21. Howard MA, Williams LA, Terrell DR, Duvall D, Vesely SK, George JN. Complications of plasma exchange in patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion* 2006;46(1):154-156.
22. Benhamou Y, Sauvetre G, Grange S, Veyradier A, Coppo P. [Venous thrombo-embolism during immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura is prevalent in patients with a prolonged treatment with therapeutic plasma exchange]. *Rev Med Interne* 2020.
23. Basic-Jukic N, Kes P, Glavas-Boras S, Brunetta B, Bubic-Filipi L, Puretic Z. Complications of therapeutic plasma exchange: experience with 4857 treatments. *Ther Apher Dial* 2005;9(5):391-395.
24. Chander DP, Loch MM, Cataland SR, George JN. Caplacizumab Therapy without Plasma Exchange for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019;381(1):92-94.
25. Coppo P, Schwarzingler M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, Poullin P, Malot S, Vanhille P, Azoulay E, Galicier L, Lemiale V, Mira JP, Ridel C, Rondeau E, Pourrat J, Girault S, Bordessoule D, Saheb S, Ramakers M, Hamidou M, Vernant JP, Guidet B, Wolf M, Veyradier A. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One* 2010;5(4):e10208.