

PNDS

Purpura Thrombopénique Immunologique de l'enfant et de l'adolescent

Version de Janvier 2025

Argumentaire

Principales études évaluant les thérapeutiques disponibles pour le PTI de l'enfant

Sont présentées ici les principales données disponibles, après recherche des publications dans PubMed, sur le traitement du PTI de l'enfant.

Sauf exception n'ont pas été analysées ici les données sur le traitement du PTI de l'adulte (*cf.* PNDS correspondant).

Les études et essais cliniques sont classées par type de médicament avec d'abord les traitements de première ligne puis les traitements de seconde ligne.

Les références bibliographiques sont disponibles dans l'Annexe 5 du PNDS.

Auteurs, année Référence, pays	Objectif	Méthodologie, Niveau de preuve	Population	Intervention	Critère(s) analysé(s)	Résultat, signification
Youssef & al, 2019 Platelets, Egypte	Impact d'un traitement par DXM à forte dose : 24 mg/m ² IV 1 fois/j x 4j	Essai monocentrique, prospectif Grade B. Niveau 2 (étude de cohorte)	N = 22 PTIC Enfants ; âge médian 6 ans [3-16]	Non randomisée	RP : plaquettes > 30 G/L RC : plaquettes > 100 G/L	Réponse précoce : J5 10 CR, 8 RP, 2 NR Effets secondaires limités : irritabilité (1), fatigue (2)
Ma & al, 2020 Int J Hematology, Chine	Essai randomisé: - DXM : 0,6 mg/kg/j IV x 4j (max 40 mg/j) - PRED : 2 mg/kg/j x 15j (max 60 mg) puis décroissance sur 4 à 8 semaines	Essai d'équivalence, monocentrique contrôlé, randomisé 1 :1	N = 210 PTI-ND Enfants ; âge médian 30 mois (DXM) et 29 mois (PRED)	Randomisation 1 :1 DXM : 110 PDN : 101	RP : plaquettes > 30 G/L et x 2 RC : plaquettes > 100 G/L Early response : RP à J7 Initial response : RP à 1 mois Durable response : RP à M6 Rémission : RC à 1 an Effets secondaires	Equivalence entre les 2 bras pour tous les types de réponses analysés Moins d'effets secondaires (Syndrome de Cushing, prise de poids, infections) dans le bras DXM.
Heitink-Pollé & al, 2018 Blood, Pays-Bas	Impact d'un traitement initial par IgIV sur le taux de chronicité défini ici à 6 mois : 1 injection d'IgIV (0,8 g/kg) versus observation	Essai prospectif randomisé Grade A. Niveau 1	Enfants (3 mois-16 ans), PTI-ND avec plaquettes < 20 G/L et syndrome hémorragique modéré (score 1 à 3)	Randomisation : population analysée : Bras IgIV : N = 100 Bras observation : N = 100	Taux de PTIC (défini ici à 6 mois)	Taux de PTIC à 6 mois : IgIV : 18,6% versus 28,9% (NS), à 12 mois : IGIV : 10% versus 12% (NS) <u>Autres résultats</u> : - hémorragies grade 4/5 : IgIV : 1% versus 9% - CR à J7, M1 et M3 significativement > pour le bras IgIV Signification : - pas d'impact des Ig sur le taux de PTIC - RC + rapide si bras Ig - Hémorragies sévères plus fréquentes : exclure certains pts de score 3
Bussel & al. 2011 Blood. USA & Canada	Evaluation du romiplostim (1-10 µg/k/injection)	Essai prospectif randomisé Grade B. Niveau 2 (essai randomisé de faible puissance)	22 enfants avec PTIC	Randomisation : bras expérimental : 15, bras témoin : 5	Numération plaquettaire : obtention d'un taux > 50 G/L 2 semaines consécutives	88% des enfants traités par romiplostim ont des plaquettes > 50 G/L 2 semaines de suite (versus 0%) Efficacité du traitement

Auteurs, année Référence, pays	Objectif	Méthodologie, Niveau de preuve	Population	Intervention	Critère analysé	Résultat, signification
Elalfy & al, 2011 Ann Hematol. Egypte	Evaluation du romiplostim (1-10 µg/k/injection)	Essai prospectif randomisé Grade B. Niveau 2 (essai randomisé de faible puissance)	18 enfants avec PTIC	Randomisation : bras expérimental : 12 / bras témoin : 6	Numération plaquettaire (obtention d'un taux > 50 G/L) et durée de la réponse	91% des enfants traités par romiplostim ont des plaquettes > 50 G/L Efficacité du traitement
Tarantino & al, 2016 Lancet. Etude Internationale	Evaluation du romiplostim (1-10 µg/k/injection)	Essai prospectif, randomisé, en double aveugle Grade B. Niveau 2 (essai randomisé de faible puissance)	62 enfants avec PTIC	Randomisation : bras expérimental : 42, bras témoin : 20	Plaquettes > 50 G/L pour 6 sur 8 des prélèvements	52% des enfants traités atteignent l'objectif recherché (versus 10%) Efficacité du traitement
Grainger & al, 2023 Blood Advances, étude internationale	Evaluation du romiplostim (1-10 µg/k/injection) sur une période 36 mois	Essai non randomisé Grade B. Niveau 2 (étude non comparative bien menée)	203 enfants avec PTI d'évolution > 6 mois	Non randomisé	Temps pendant lequel les plaquettes sont > 50 G/L	50% de réponse à 6 mois Et 78% de réponse sur l'ensemble de l'étude (36 mois) Bonne tolérance globale d'une administration prolongée chez les répondeurs
Bussel & al, 2015 Lancet Haematology Etude internationale	Evaluation de l' eltrombopag 1-5 ans : 0,7 mg/kg/j (max : 2 mg/kg/j) > 5 ans : 25 mg/j (max 75 mg/j)	Essai prospectif, randomisé, en double aveugle Grade B. Niveau 2 (essai randomisé de faible puissance)	67 enfants avec PTIC	Randomisation : bras expérimental : 45 ; bras témoin : 22	Plaquettes > 50 G/L au moins 1 fois entre J8 et J43 (NFS hebdomadaire)	62% des enfants traités atteignent l'objectif (versus 32%) Efficacité du traitement
Grainger & al, 2015 Lancet Etude internationale	Evaluation de l' eltrombopag 1-5 ans : 0,7 mg/kg/j (max : 2 mg/kg/j) > 5 ans : 25 mg/j (max 75 mg/j)	Essai prospectif, randomisé, en double aveugle Grade B. Niveau 2 (essai randomisé de faible puissance)	92 enfants avec PTIC	Randomisation : bras expérimental : 63 ; bras témoin : 92	Plaquettes > 50 G/L pendant au moins 6 semaines entre les semaines 5 à 12 (NFS hebdomadaire)	40% des enfants traités atteignent l'objectif (versus 3%) Efficacité du traitement
Panigrahi & al, 2017	Evaluation du MPM (associé aux CT chez les pts symptomatiques) 1200 mg/m ² en 2 prises	Grade C/Niveau 4 (faible effectif)	6 enfants avec (+ 3 avec AHA1)	Etude observationnelle	RC : plaquettes > 100 G/L	RC : 100% Délai de réponse médian : 16j
Ducassou & al, 2020 Br J Haematol, France	Evaluation du MPM comme traitement de 2 ^{nde} ligne	Etude prospective : suivi de la cohorte OBS'CEREVANCE Grade B/niveau 2 (étude de cohorte)	17 enfants avec PTIC à au moins 2 ans du diagnostic	Etude observationnelle	Absence de prescription d'un autre traitement de 2 ^{nde} ligne	Taux de réponse globale : 54%
Liu & al, 2016 Ann Hematol, Hong- Kong	Evaluation de la CSA Dose médiane 6 mg/kg (2,4-7,5).	Etude rétrospective/série de cas (monocentrique) Grade C/niveau 4	30 enfants atteints de PTIP ou PTIC	Etude non comparative Taux cible: 100-200 µg/L	RP : plaquettes > 30 G/L RC : plaquettes > 100 G/L	Taux de réponse globale : 57% (RC : 37%)

Auteurs, année Référence, pays	Objectif	Méthodologie, Niveau de preuve	Population	Intervention	Critère analysé	Résultat, signification
Mousavi-Hasanzadeh & al, 2020 International Immunopharmacology, Iran	Comparaison efficacité CSA versus sirolimus - CSA : 5 mg/kg x 2/j - Sirolimus: dose de charge: 3 à 6 mg/m ² ; dose d'entretien : 2 mg/m ²	Etude prospective, randomisée en aveugle Grade B. Niveau 2 (essai randomisé de faible puissance)	61 enfants avec PTIC CSA : 31 / sirolimus : 30	Taux cibles : CSA : 100-200 µg/L Sirolimus : 5-15 ng/ml	RP : plaquettes > 30 G/L RC : plaquettes > 100 G/L	Réponse à 6 mois : - CSA : RC : 50%, RP : 46% - Sirolimus : RC : 50%, RP : 50% RC atteinte plus vite avec CSA : 3 mois vs 5 mois mais tolérance <
Jasinski & al, 2017	Efficacité du sirolimus	Etude monocentrique, rétrospective/série de cas Grade C/niveau 4	12 enfants avec PTIC		RC : plaquettes > 100 G/L	Taux de RC : 73% (dont 78% en 3 mois)
Miano & al, 2018 Am J Hematol, Italie	Efficacité du sirolimus Posologie : 2 à 2,5 mg/m ² /j	Etude bicentrique, rétrospective/série de cas Grade C/niveau 4	19 enfants avec PTIC, dont 9 avec ALPS, en échec du MMF	Etude non comparative Taux cible: 5-15 ng/ml	RP : plaquettes > 30 G/L RC : plaquettes > 100 G/L	Réponse (RC+PC) : 68% dont RC : 53% Réponse > si ALPS (50% versus 89%) Délai médian de réponse : RP : 50j, RC : 158j
Roche & al, 2017 Am J Hematol. France	Evaluation de l' HCQ (6 mg/kg/j)	Etude prospective : suivi de la cohorte OBS'CEREVANCE Grade B/niveau 2 (étude de cohorte)	46 enfants avec PTI ; PTIA : 6, PTIP : 13, PTIC : 27	Etude observationnelle	Numération plaquettaire : réponse (> 30 G/L) ou Réponse complète (> 100 G/L)	Taux de réponse globale : 30% à M6, 56% à M12, 61% à M24 Efficacité du traitement
Ducassou & al, 2020 Br J Haematol, France	Evaluation de l' HCQ comme traitement de 2 ^{nde} ligne	Etude prospective : suivi de la cohorte OBS'CEREVANCE Grade B/niveau 2 (étude de cohorte)	61 enfants avec PTIC à au moins 2 ans du diagnostic	Etude observationnelle	Absence de prescription d'un autre traitement de 2 ^{nde} ligne	Taux de réponse globale : 54%
Granel & al, 2024 Blood. France	Evaluation des enfants avec PTI et FAN & impact de l'HCQ	Etude prospective : suivi de la cohorte OBS'CEREVANCE Grade B/niveau 2 (étude de cohorte)	1089 pts avec diagnostic de PTIC à l'âge pédiatrique dont 247 FAN+ (≥ 160)	Etude observationnelle	Taux d'évolution vers un lupus et impact de l'hydroxychloroquine	Taux d'évolution vers un lupus des PTC FAN+ : 20% Facteurs de risque : âge > 10 ans et titre > 160 Potentiel effet protecteur de l'hydroxychloroquine
Ducassou & al, 2020 Br J Haematol, France	Evaluation du RTX comme traitement de 2 ^{nde} ligne	Etude prospective : suivi de la cohorte OBS'CEREVANCE Grade B/niveau 2 (étude de cohorte)	62 enfants avec PTIC à au moins 2 ans du diagnostic	Etude observationnelle	Absence de prescription d'un autre traitement de 2 ^{nde} ligne	Taux de succès : 52%
Oved & al, 2017 J Pediatr, USA	Evaluation de RTX + DXM RTX: 375 mg/m ² x 4 DXM: 28 mg/m ² /j x 4j x 3 (max 40 mg)	Essai prospectif, monocentrique Grade C/niveau 4	33 enfants avec PTC	Non randomisée	Réponse initiale : > 50 G/L à S8 au minimum RC à 60 mois	Réponse initiale : 45% 30% de RC prolongée (médiane : 35,5 mois, extrêmes : 15-58 mois) Réponse quasi exclusivement chez les filles avec PTI < 24 mois

Auteurs, année Référence, pays	Objectif	Méthodologie, Niveau de preuve	Population	Intervention	Critère analysé	Résultat, signification
Pincez & al, 2023 Blood. France	Evaluation à long-terme de la splénectomie	Etude prospective : suivi de la cohorte OBS'CEREVANCE Grade B/niveau 2 (étude de cohorte)	N = 120 pts avec diagnostic de PTIC à l'âge pédiatrique	Splénectomie	Survie sans évènement défini par nécessité d'un traitement de 2 ^{nde} ligne ou décès	Confirmation d'une bonne SSE à 5 ans (76%) Valeur péjorative d'une pathologie AI associée au PTI
Bharadwaj & al, 2024 Br J Haematol, Inde	Evaluation de la dapsoné Posologie non précisée	Etude rétrospective, monocentrique Grade C/niveau 4	45 enfants traités PTIC ; âge médian 7 ans	Traitement par dapsoné Etude non randomisée Supplémentation en acide folique <i>NB : recherche de déficit en G6PD non faite</i>	Numération plaquettaire : Réponse (> 30 G/L et x2) Réponse complète (> 100 G/L) Réponse précoce : > 50 G/L au bout de 6 semaines	Réponse précoce : 38% RP : 64% Traitement dit bien toléré. 1 seul arrêt pour méthémoglobinémie
Khera & al, 2020 Indian J Hematol Transfusion, Inde	Evaluation de la dapsoné Posologie : 1 à 2 mg/kg/j	Etude rétrospective Monocentrique Grade C/niveau 4	29 analysés PTIC symptomatiques et réfractaires à la splénectomie ou au RTX ou à l'ELT Age médian 9,8 ans Myélogramme pour tous. PTI 2 ^{daires} exclus. Déficit en G6PD exclu chez garçons	Traitement par dapsoné Etude non randomisée	Réponse (> 30 G/L et x 2) Réponse complète (> 100 G/L 2 fois à > 7j)	Décali de réponse médian : 5 semaines [2-25] RG : 72% PR : 48% CR : 24% 1 enfant non analysé car réaction d'hypersensibilité Effets secondaires dits notables : méthémoglobinémie (1), ulcérations cutanées (2) ; pas d'hémolyse

AI : auto-immun, CSA : ciclosporine A, DXM : dexaméthasone, ELT : eltrombopag, FAN : facteurs anti-nucléaires, HCQ : hydroxychloroquine, IGIV : immunoglobulines intraveineuses, MPM : micophénolate mofétil, NR : non réponse, NS : non significatif, pt : patient, PTI : purpura thrombopénique immunologique, PTI-ND : PTI nouvellement diagnostiqué, PTIP : PTI Persistant, PTIC : PTI chronique, R : réponse, RC : réponse complète, RG : réponse globale (RP + CR), RP : réponse partielle, RTX : rituximab, SSE : survie sans évènement