

TABLE DES MATIERES

Liste des figures	12
Liste des tableaux	12
Liste des abréviations	13
II/ INTRODUCTION	14
III/ POPULATION ET METHODES	21
II. 1. Population étudiée	21
II. 2. Méthode	22
II. 3. Analyses Statistiques	24
III/ RESULTATS	25
III. 1. Caractéristiques des patients	25
III. 2. Caractéristiques biologiques	27
III. 3. Caractéristiques thérapeutiques	28
III. 4. Surveillance et tolérance de l'hydroxychloroquine	35
IV/ DISCUSSION	36
IV. 1. Contexte	36
IV. 2. Efficacité de l'hydroxychloroquine	37
IV. 3. Effets indésirables de l'hydroxychloroquine	39
IV. 4. Durée du traitement	40
IV. 5. Posologie de l'hydroxychloroquine	41
IV. 6. Hydroxychloroquine et auto-immunité	42
IV. 7. Limites de l'étude	44
VI/ CONCLUSION	45
BIBLIOGRAPHIE	46

ANNEXES	50
ANNEXE 1 : Tableau de synthèse	51
ANNEXE 2 : Score de Buchanan	55
ANNEXE 3 : Critères lupiques selon l'ACR	56
ANNEXE 4 : Effets indésirables de l'hydroxychloroquine	57
ANNEXE 5 : Physiopathologie de l'hydroxychloroquine	58
 RESUME	 60

Liste des figures

Figure 1 : Diagramme de flux	25
Figure 2 : Réponse à l'hydroxychloroquine et taux de plaquettes	27
Figure 3 : Incidence des réponses complètes (RC) sous hydroxychloroquine avec le temps.....	30
Figure 4 : Incidence des réponses complètes (RC) et des réponses (R) sous hydroxychloroquine avec le temps	32
Figure 5 : Réponse à l'hydroxychloroquine en fonction du stade de la maladie	34

Liste des tableaux

Tableau 1 : Analyse univariée des facteurs de réponse complète (RC) à l'hydroxychloroquine	31
Tableau 2 : Analyse univariée des facteurs de réponse complète (RC) ou de réponse (R) à l'hydroxychloroquine	33
Tableau 3 : Analyse multivariée des facteurs de réponse complète (RC) ou de réponse (R) à l'hydroxychloroquine	33

LISTE DES ABREVIATIONS

ACR : American College of Rheumatology	NR : Non Réponse
ADN : Acide Désoxyribonucléique	OCT : Optical Coherence Tomography
APL : Anticorps Anti-Phospholipide	PR : Perte de Réponse
ATG : Anticorps Anti-Thyroglobuline	PTI : Purpura Thrombopénique
FAN : Facteur Anti-Nucléaire	Immunologique
HAS: Haute Autorité de Santé	R : Réponse
HCQ : Hydroxychloroquine	RC : Réponse Complète
HR : Hazard Ratio	SHU : Syndrome Hémolytique et
IC : Intervalle de Confiance	Urémique
Ig A : Immunoglobuline A	TCA : Temps de Céphaline Activée
Ig G : Immunoglobuline G	TP : Taux de Prothrombine
Ig M : Immunoglobuline M	VHB : Virus de l'Hépatite B
IQR : Interquartile Range	VHC : Virus de l'Hépatite C
LED : Lupus Erythémateux	VIH : Virus de l'Immunodéficience
Disséminé	Humaine

I. INTRODUCTION

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) (anciennement appelé « purpura thrombopénique idiopathique ») est une maladie hématologique bénigne dont la cause est un trouble immunitaire acquis. Les auto-anticorps dirigés contre les glycoprotéines de la membrane plaquettaire (GPIIb-IIIa, GPIa-IIa ou GPIb-IX), causent la séquestration et la destruction des plaquettes. Ces dernières seront alors phagocytées par les macrophages, principalement dans la rate.

Le PTI peut survenir à tout âge. Il existe une légère prédominance féminine avec un sex ratio voisin de 1,3 [1]. L'incidence chez l'adulte est estimée à 1,6 cas/100 000 par an [1] tandis qu'elle est de 4 à 6 cas/100 000 chez l'enfant [2, 3]. C'est la cause la plus fréquente de thrombopénie aigue dans la population pédiatrique avec un pic d'âge de survenue entre 2 et 5 ans. Elle survient dans 60% des cas à la suite d'une infection [4, 5] et quelques cas ont été rapporté après la vaccination contre la rubéole, les oreillons et la rougeole (ROR) [6].

En 2009, Rodeghiero et al. ont redéfini le PTI en insistant sur son caractère auto-immun et non idiopathique. Une nouvelle classification est alors née [7].

On distingue aujourd'hui trois phases dans l'évolution de la maladie :

- Le PTI nouvellement diagnostiqué, dit aigu, évoluant depuis moins de trois mois.
- Le PTI persistant, évoluant entre trois et douze mois après le diagnostic, et pour lequel une rémission spontanée peut survenir tout comme des rechutes après guérison thérapeutique. Le statut clinique durant cette période n'est pas prédictif de l'évolution à long terme de la maladie.
- Le PTI chronique, évoluant depuis plus de douze mois et pour lequel la probabilité de guérison ou de rémission spontanée est très faible (< 5%) selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2009 [1]. Néanmoins, des données plus récentes de Bansal et al montre

qu'une rémission complète spontanée est obtenue pour 30% de ces enfants à 5 ans et 44% de ces enfants à 10 ans [8].

75 à 80% des enfants atteints guérissent spontanément en moins de six mois [9]. A l'inverse, le PTI évolue vers la chronicité chez 70% des adultes [1]. 5 à 10% des enfants ayant un PTI chronique vont développer une maladie sévère et réfractaire à tout traitement y compris la splénectomie [2].

Les signes cliniques du PTI sont variés. Classiquement, il se manifeste par un syndrome hémorragique cutané localisé ou diffus (pétéchies, ecchymoses non aggravées par l'orthostatisme) et/ou muqueux (épistaxis, gingivorragies, bulles endobuccales, ménorragies). Beaucoup plus rarement, le PTI peut se révéler par une hémorragie sévère des muqueuses telle qu'une hémorragie digestive, cérébro-méningée ou une hématurie [3, 10]. En revanche, le PTI ne peut être à l'origine d'une hépato-splénomégalie ou d'adénopathies supra-centimétriques.

Le diagnostic de PTI est un diagnostic d'élimination [11]. Comme nous le recommande l'HAS (octobre 2009), il convient donc d'avoir écarté toutes les autres causes de thrombopénies notamment les thrombopénies d'origine centrale (syndrome myélodysplasique chez l'adulte, hémopathies malignes chez l'enfant, aplasie médullaire), une consommation (coagulation intravasculaire ou microangiopathie), une séquestration splénique (splénomégalie secondaire à une hypertension portale, maladie de surcharge, infections), une thrombopénie périphérique immunologique secondaire à une infection virale (VIH, VHB, VHC), une maladie auto-immune (lupus), un déficit immunitaire ou une cause médicamenteuse. Chez l'enfant tout particulièrement, il est nécessaire d'éliminer une thrombopénie constitutionnelle surtout si la survenue est précoce (avant 18 mois), si elle est modérée ou de découverte fortuite, s'il existe des antécédents familiaux ou si elle ne répond pas aux thérapeutiques de première ligne [1].

Aucun test biologique fiable ne permettant d'affirmer le diagnostic de PTI, celui-ci repose donc sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. L'hémogramme révèle une thrombopénie sans atteinte des autres lignées sanguines avec un volume des globules rouges normal. L'examen du frottis

sanguin permet notamment de vérifier l'absence de cellules anormales (Schizocytes, blastes circulants) et de rechercher des corps de Döhle orientant alors vers une thrombopénie constitutionnelle. La fonction rénale (urée et créatinine sanguine) est normale permettant d'éliminer le diagnostic de Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU). L'absence d'anomalie de la coagulation (TP, TCA, fibrinogène) permet d'éliminer une coagulation intravasculaire disséminée [1, 4].

Enfin, la réalisation d'un myélogramme n'est pas systématique, notamment dans les formes typiques. En pratique clinique, quand il est réalisé, il montre le plus souvent une moelle riche et équilibrée avec une quantité de mégacaryocytes non dystrophiques supérieure à la normale.

Le pronostic du PTI est principalement lié à l'importance du syndrome hémorragique et non au taux de plaquettes. La présence de saignements muqueux traduit un risque hémorragique plus important et survient habituellement lorsque le chiffre de plaquettes est inférieur à $30 \times 10^9/L$. La survenue d'accidents hémorragiques graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital est rare (2,9% au diagnostic, 0,6% au cours du mois suivant) et presque toujours précédée par une hémorragie cutanéomuqueuse annonciatrice [3, 10, 11].

Sur le plan thérapeutique, la décision de traiter et le type de thérapeutique à instaurer sont régulièrement controversés compte tenu de la possible évolution spontanément favorable sans traitement et de la faible incidence des accidents hémorragiques sévères [7, 11]. Certaines équipes recommandent même l'abstention thérapeutique en l'absence de signe hémorragique : c'est la stratégie appelée « Watch and Wait » que recommande la Société Américaine d'Hématologie en 2011 [12] mais aussi la société Britannique, dès 2003 [13]. En pratique, il s'agit de tenir compte d'avantage du syndrome hémorragique clinique que du taux de plaquettes du patient.

Chez l'enfant, l'utilisation du score de Buchanan permet de qualifier précisément le risque hémorragique et de proposer une conduite à tenir thérapeutique fonction de ce score et du risque hémorragique [14].

GRADE	SEVERITE DU SAIGNEMENT	DESCRIPTION
0	Aucun	Aucun signe
1	Mineur	Peau : ≤ 100 pétéchie ou ≤ 5 ecchymoses (≤ 3 cm de diamètre). Muqueuses normales.
2	Moyen / Peu sévère	Peau : ≥ 100 pétéchie ou > 5 ecchymoses (> 3 cm de diamètre). Muqueuses : normales
3	Modéré	Muqueuses : saignement des muqueuses (épistaxis, bulles intra buccales, saignement intestin, hématuries, métrorragies)
4	Sévère	Saignement des muqueuses nécessitant un geste ou suspicion hémorragie interne
5	Mettant en jeu le pronostic vital	Hémorragie intracrânienne ou hémorragie interne mettant en jeu le pronostic vital.

Score hémorragique de Buchanan [14].

Les deux principaux traitements validés en première intention, lors du PTI aigu, sont les immunoglobulines polyvalentes et les corticoïdes sans pouvoir privilégier l'un par rapport à l'autre [15]. L'objectif de ces traitements est de faire remonter rapidement le taux de plaquettes afin de prévenir ou stopper une hémorragie, et d'assurer une bonne qualité de vie avec un minimum d'effet indésirable. Ces traitements ont un effet limité dans le temps et n'influencent pas l'histoire naturelle du PTI. Ils ont chacun des avantages et des inconvénients. De multiples études ont été réalisées mais n'ont pu mettre en évidence la prévalence de l'un par rapport à l'autre [4, 16, 17]. Aucun protocole référentiel n'est actuellement appliqué sur le plan national ou international, laissant donc un libre choix à chaque praticien entre ces deux thérapeutiques.

La majorité des enfants a une réponse efficace et durable aux corticoïdes et aux immunoglobulines. Cependant, environ 20% d'entre eux [18] sont résistants ou dépendants de ces traitements. Il est alors nécessaire de renforcer et/ou de modifier la thérapeutique. Les traitements de seconde ligne sont divers et nombreux. Leur prescription est non hiérarchisée et leur administration est fonction de la gravité hémorragique et des habitudes de chaque praticien. On retrouve notamment la splénectomie, le Rituximab (Mabthera®), le Romiplostim (N-plate®), les Immunoglobulines anti-D, l'Azathioprine (Imurel®), le Mycophenolate Mofetil (Cellcept®), la Vincristine (Oncovin ®), la Vinblastine (Velbé®), l'Hydroxychloroquine (Plaquénil®), la Dapsone (Disulone®). Seuls l'Azathioprine (Imurel®) et la Vincristine (Oncovin ®) ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prise en charge thérapeutique des PTI. La multiplicité de ces traitements s'explique par une efficacité incertaine et il n'existe pas chez l'enfant de facteur prédictif d'efficacité de l'un d'entre eux.

Chez l'adulte, 10% à 15% des PTI sont associés à des marqueurs biologiques de lupus [19]. Le diagnostic de lupus est retenu lorsqu'au moins quatre des onze critères définis par l'ACR (American College of Rheumatology) sont présents, de manière concomitante ou successive. Les critères sont les suivants :

- Eruption malaire en ailes de papillon
- Eruption de lupus discoïde
- Photosensibilité
- Ulcérations orales ou nasopharyngées
- Polyarthrite non érosive
- Pleurésie ou péricardite
- Atteinte rénale (protéinurie > 0,5 g/24h ou cylindres urinaires)
- Atteinte neurologique (convulsion ou psychose)
- Anomalie hématologique (anémie hémolytique avec hyper-réticulocytose ou leucopénie < 4000/mm³ constatée au moins à deux reprises ou lymphopénie < 4500/mm³ constatée au moins à deux reprises ou thrombopénie < 100 000/mm³ en l'absence de cause médicamenteuse)



- Désordre immunologique (anticorps anti-ADN natif ou anticorps anti-Sm ou anticorps antiphospholipides (soit anticardiolipines de types IgG ou IgM à taux élevés, ou anticoagulant circulant lupique, ou sérologie syphilitique dissociée)
- Anticorps antinucléaires à taux anormal (en l'absence de médicaments inducteurs)

L'hydroxychloroquine (ou Plaquenil ®) est un traitement antipaludéen dont les propriétés inflammatoires sont utilisées pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus. Son action anti-malarienne est connue depuis plus de 100 ans et a été plus largement mise en évidence lors de son utilisation massive par les soldats américains au cours de la seconde guerre mondiale. Cela a permis également de confirmer son efficacité potentielle sur le lupus par la diminution de la survenue des rashes cutanés et des arthrites inflammatoires. Ces propriétés avaient déjà été évoquées par Paynes dès 1894.

La physiopathologie de l'hydroxychloroquine dans le lupus est complexe et fait intervenir de nombreux effets immunomodulateurs mais le mécanisme spécifique pour chacun de ses effets est peu clair [20].

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont toxiques pour les cellules rétinienne, notamment les photorécepteurs. L'introduction de ce traitement nécessite donc une surveillance ophtalmologique régulière afin de détecter précocement toute lésion de la macula. Cependant, la prévalence de ces rétinoopathies reste faible : 1/1000 avant 5 ans d'utilisation mais augmente jusqu'à 1% après 5 à 7 ans de traitement [10].

L'équipe de Godeau [21] a réalisé une étude rétrospective entre 1990 et 2008 portant sur 40 patients atteints de PTI avec des marqueurs biologiques lupiques positifs que sont les facteurs anti-nucléaires (FAN). Le but de l'étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'hydroxychloroquine comme traitement de seconde ligne dans les PTI chroniques avec FAN positifs. L'analyse des résultats montre une efficacité de ce traitement (taux de réponse de 60%), une réponse

immunologique prolongée et aucun arrêt de traitement lié à des effets indésirables. Auparavant, une seule étude menée chez les adultes avait suggéré que l'hydroxychloroquine pouvait être un traitement efficace des thrombopénies immunes mais associées à un lupus [22], et deux cas de PTI réfractaires ayant répondu au traitement par hydroxychloroquine ont été rapportés [23]. En revanche, aucune étude de ce type n'a été publiée dans une population pédiatrique.

Forts de ces précédents résultats, nous avons voulu mener une étude similaire dans une cohorte rétrospective et multicentrique d'enfants suivis pour PTI.

L'objectif principal de l'étude était donc de décrire les réponses observées dans la prise en charge des purpuras thrombopéniques immunologiques de l'enfant (PTI) par de l'hydroxychloroquine comme seconde ligne de traitement.

Les objectifs secondaires de l'étude étaient d'évaluer la tolérance clinique de l'hydroxychloroquine ainsi que le statut immunologique des patients comme facteur prédictif de la réponse au traitement.

II. POPULATION ET METHODE

II. 1. Population étudiée

Il s'agit d'une population recrutée au niveau national, concernant des enfants de 0 à 18 ans, suivis pour un PTI aigu, persistant ou chronique diagnostiqués entre 1998 et 2012 et traités par hydroxychloroquine (Plaquenil®) entre 2002 et 2013. Les enfants ont été recrutés à partir de la base de données OBS'CEREVANCE du CEREVANCE, Centre de référence national pour l'étude et le suivi des cytopénies auto-immunes pédiatriques (Bordeaux, France). Cette base de données est une base nominative et a fait l'objet d'une déclaration CNIL (déclaration n°1396823v0 du 09-11-2009). Les patients y ont été inclus après signature d'une notice d'information par leur parents puisque mineurs. Les enfants traités par hydroxychloroquine (Plaquenil®) ont été sélectionnés dans cette base de données. Leurs données ont été analysées à partir de ce registre et les médecins référents de ces malades recontactés pour obtenir les dernières nouvelles et des compléments d'information si nécessaire.

Ont été inclus tous les enfants de 0 à 18 ans répondant aux critères de PTI et traités par hydroxychloroquine (quelque soit le stade de la maladie : aigu, persistant ou chronique) en traitement de seconde ligne au minimum.

Les facteurs d'exclusion étaient les suivants : lupus érythémateux systémique (avec plus de 4 critères diagnostiques), pathologie auto-immune traitée ou non par hydroxychloroquine avant la survenue de thrombopénie, patients ayant reçu un traitement de première ligne associant corticoïdes ou immunoglobulines et hydroxychloroquine.

II. 2. Méthode

Nous avons réalisé une étude rétrospective, multicentrique, descriptive concernant des enfants atteints d'un PTI et suivis dans l'un des 9 centres de l'étude. Les données ont été recueillies depuis la date de leur diagnostic jusqu'à janvier 2014. Les critères de PTI étaient les suivants: examen clinique normal en dehors d'éventuels signes hémorragiques, absence de syndrome tumoral cliniquement décelable, thrombopénie isolée $< 100 \times 10^9/L$ sans anomalie des autres lignées et absence de schizocytes ou de blastes circulants.

Pour chaque patient, nous avons relevés : les antécédents personnels et familiaux (notamment infectieux et auto-immuns), le poids, la taille, le stade de la maladie (aigue, persistante ou chronique) et le score de Buchanan [14] afin d'évaluer la sévérité du retentissement clinique au moment du diagnostic, lors de l'introduction de l'hydroxychloroquine et à distance du début du traitement. Enfin, nous avons recherché pour chaque patient s'il avait bénéficié d'un myélogramme. Nous avons alors regardé si le résultat de cet examen concordait avec le diagnostic de purpura thrombopénique immunologique.

Sur le plan biologique, nous avons relevé le taux de plaquettes au diagnostic, au moment de l'introduction de l'hydroxychloroquine, à 6 et 12 mois du début du traitement et à la date de la dernière consultation de suivi de l'enfant. Nous avons également pris en compte les taux d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) au diagnostic de la maladie, les facteurs biologiques pouvant révéler une auto-immunité notamment la recherche des FAN (seuil de positivité $>$ ou $=$ à 1/100), les anticorps anti-phospholipides (seuil de positivité : supérieur à 10 UIGPL), les anticorps anti-thyroglobulines (seuil de positivité : supérieur à 10 UI/mL), les tests de Coombs érythrocytaires et plaquettaires.

Sur le plan thérapeutique, nous avons relevé la date d'introduction de l'hydroxychloroquine, la posologie administrée, la date d'un éventuel arrêt du traitement et les causes de cet arrêt. Nous avons également répertoriés les traitements antérieurs administrés, mais aussi ceux concomitants et ultérieurs à

l'hydroxychloroquine. Les différentes réponses aux traitements ont été évaluées selon des critères internationaux bien définis aujourd'hui [7, 12] par le taux maximal de plaquettes au cours des huit premières semaines de traitement. La réponse est dite complète (RC) lorsque le taux de plaquettes est supérieur à $100 \times 10^9/L$ et qu'il n'y a pas de saignement clinique. La réponse (R) est définie par un taux de plaquettes supérieur à $30 \times 10^9/L$ ou un taux de plaquettes multiplié par deux et l'absence de saignements. On considère qu'il n'y a pas de réponse (NR) quand le taux de plaquettes est inférieur à $30 \times 10^9/L$ ou le taux de plaquettes inférieur à deux fois le taux antérieur ou qu'il existe des saignements. Enfin, il y a une perte de réponse (PR) chez un patient :

- ayant eu une réponse complète (RC) puis des plaquettes chutant en dessous de $100 \times 10^9/L$ ou s'il existe des saignements
- ayant eu une réponse (R), puis des plaquettes chutant en dessous de $30 \times 10^9/L$, ou chutant en dessous de deux fois le chiffre antérieur de plaquettes ou s'il existe des saignements.

Nous avons également noté la présence d'effets indésirables liés à la prise d'hydroxychloroquine et la réalisation d'une surveillance ophtalmologique régulière.

II. 3. Analyses statistiques

Les analyses descriptives ont été présentées pour l'ensemble des données recueillies sur les sujets inclus dans l'étude. Les variables qualitatives ont été étudiées en termes de fréquence et de pourcentage selon les modalités du paramètre. Les variables quantitatives ont été décrites en terme de médiane avec les valeurs extrêmes (range) ou l'intervalle interquartile (IQR: interquartile range).

La probabilité de survenue d'une réponse à l'hydroxychloroquine a été estimée selon la méthode de Kaplan Meier. Les patients ont été suivis depuis la date du diagnostic jusqu'à la date des dernières nouvelles. La date d'origine pour l'analyse de l'incidence cumulée de la réponse était la date de début de l'hydroxychloroquine. L'événement d'intérêt étudié était la survenue d'une réponse complète (RC) ou la survenue d'une réponse (R). Les patients ne présentant pas l'événement ont été censurés à la date de la dernière nouvelle.

Une étude des facteurs associés à la probabilité de survenue d'une réponse et à la survenue d'une réponse complète a été réalisée à l'aide d'une analyse univariée suivant le modèle de Cox. Pour chaque facteur étudié, un Hazard Ratio (HR) a été calculé avec son intervalle de confiance à 95% (IC 95%). L'analyse univariée a été réalisée de façon séparée pour la survenue d'une réponse ainsi que pour la survenue d'une réponse complète. Une analyse multivariée selon le modèle de Cox a été par la suite réalisée pour étudier les facteurs associés à la survenue d'une réponse ou d'une réponse complète.

Les facteurs étudiés ont été les suivants : l'âge au diagnostic (qui a été analysé comme une variable continue), le sexe, le taux des plaquettes au diagnostic, le taux de plaquettes à l'introduction de l'hydroxychloroquine, le Buchanan à l'introduction de l'hydroxychloroquine, l'Ig A, l'Ig M, les anticorps APL, le anticorps FAN ainsi que la dose administrée de l'hydroxychloroquine (en mg/kg).

L'analyse statistique a été effectuée à titre exploratoire. Un $p \leq 0.05$ a été considéré comme significatif. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Stata 12.1 (Stata Corp, Texas).

III. RESULTATS

III.1. Caractéristiques des patients

Les données ont été recueillies entre juillet 2013 et mars 2014, d'abord au sein du CEREVANCE puis au sein de chaque centre pour collecter les données manquantes. Soixante cinq enfants avec un diagnostic de PTI et ayant reçu de l'hydroxychloroquine ont été initialement sélectionnés dans l'étude. Dix neuf enfants ont été exclus : quatorze pour des données manquantes, cinq pour des pathologies auto-immunes dont trois lupus, une hépatite auto-immune, et une pancytopenie auto-immune avec déficit en apoptose par déficit du gène Fas. L'analyse des données porte donc sur quarante six enfants, dont trente filles et seize garçons (sex ratio de 1,9).

L'âge médian au diagnostic était de 137,5 mois (range : 12-197) soit 11, 5 ans.

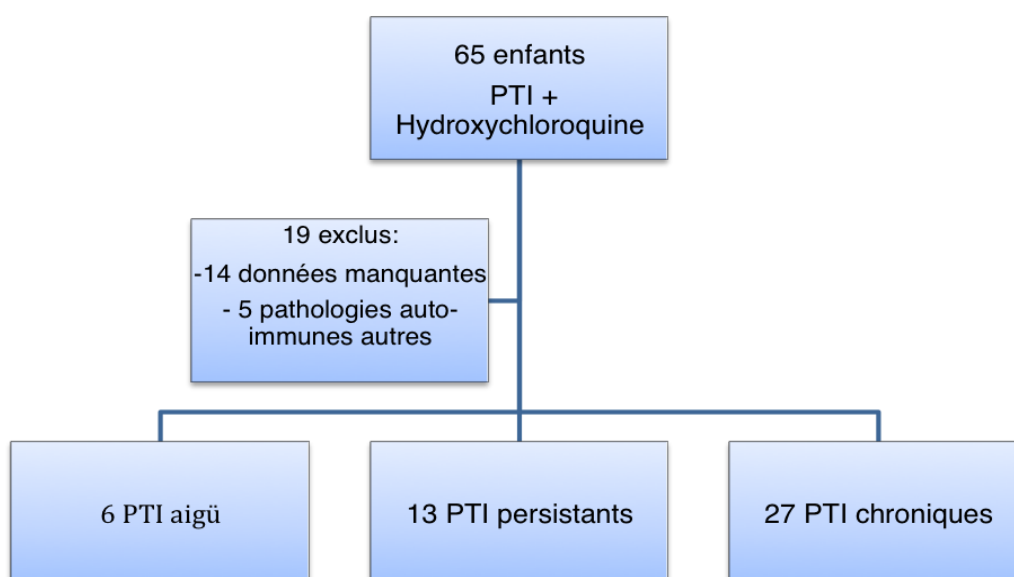


Figure 1: Diagramme de Flux

Les patients étaient issus de 9 centres. Quinze enfants étaient suivis à Angers, treize à Bordeaux, un à Limoges, trois à Nantes, deux à Paris (Necker), cinq à Paris (Trousseau), trois à Rennes, trois à Toulouse et un à Tours.

Quarante deux enfants (91,3%) ont eu un myélogramme au début du suivi de leur maladie. Dans tous les cas, le résultat était concordant avec le diagnostic du PTI.

La médiane du score de Buchanan au moment du diagnostic était de 3 (range: 0-4, IQR : 2-3).

Lors de l'initiation de l'hydroxychloroquine, six enfants (13%) étaient dans la phase aiguë de la maladie, treize (28,3%) dans la phase persistante et vingt sept (58,7%) dans la phase chronique. La médiane d'introduction de l'hydroxychloroquine était de 14,5 mois (range : 1-156) après le diagnostic. La médiane de la posologie initiale du traitement était de 6,2 mg/kg/j (range : 3,1-9,2).

La médiane du score de Buchanan au moment de l'introduction de l'hydroxychloroquine était de 1 (range: 0-4, IQR : 0-2).

III.2. Caractéristiques biologiques

La médiane du taux de plaquettes était de 7 G/L (IQR : 4-11) au moment du diagnostic, de 7 G/L (IQR : 4-11) au moment de l'introduction de l'hydroxychloroquine, de 59 G/L (IQR : 23-134) à six mois du début du traitement et de 92 G/L (IQR : 29-165) à douze mois du début du traitement (figure 2)

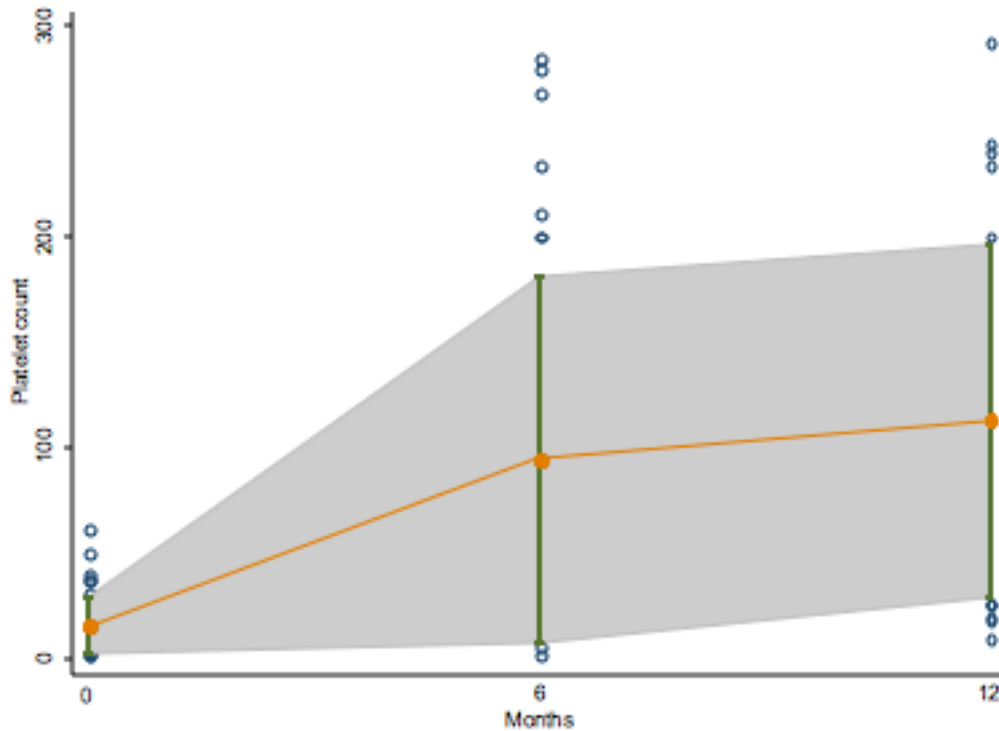


Figure 2: Réponse à l'hydroxychloroquine et taux de plaquettes

Quarante quatre enfants (95,7%) ont eu une recherche de FAN et vingt quatre (54,5%) d'entre eux avaient des FAN positifs. Le taux médian de FAN chez ces enfants était de 1/325 (range: 1/100 - 1/4000).

Trente trois enfants (71,7%) ont eu une recherche d'anticorps anti-phospholipides (APL) ; six avaient des APL positifs (18,2%) et vingt sept des APL négatifs (81,8%).

Vingt huit enfants (60,9%) ont eu une recherche d'anticorps anti-thyroglobuline (ATG). Pour trois d'entre eux, ces anticorps étaient positifs (10,7%) tandis qu'ils étaient négatifs pour les vingt cinq autres (89,3%).

Au total, 23 enfants (50%) avaient au moins un anticorps positifs (FAN, APL ou ATG).

Trente huit enfants (82,6%) ont eu un coombs érythrocytaire ; pour quatorze d'entre eux (36,8%) le test était positif. Quatorze enfants (30,4%) ont eu un coombs plaquettaire ; pour cinq d'entre eux (35,7%) le test était positif.

III.3. Caractéristiques thérapeutiques

Au moment du diagnostic, dix enfants (21,7%) étaient traités par corticoïdes : quatre (40%) ont eu transitoirement une réponse complète (RC), deux (20%) une réponse (R), et quatre (40%) n'ont pas répondu à cette première ligne thérapeutique (NR). Trente et un enfants (67,4%) ont été traités par immunoglobulines polyvalentes : dix (32%) ont eu transitoirement une réponse complète (RC), dix huit (58%) une réponse (R), et trois (10%) étaient non répondeurs (NR). Enfin, cinq enfants ont reçu en traitement de première ligne une bithérapie par corticoïdes et immunoglobulines polyvalentes : quatre ont eu une réponse transitoire (R) et un enfant a eu une réponse complète transitoire (RC).

La médiane du nombre total de lignes traitement reçus depuis le diagnostic est de 4 (IQR : 3-5 ; range: 2-7). L'hydroxychloroquine a été instauré en 2ème ligne de traitement (en considérant la première ligne de traitement par l'administration de corticoïdes et/ou immunoglobulines) chez 80,4% des enfants.

La médiane de durée d'administration du traitement par hydroxychloroquine était de 12.6 mois (range : 0.9 - 76) tandis que cette même médiane pour les sujets en RC sous hydroxychloroquine était de 21 mois (range : 6,8-50). Pour l'ensemble des enfants ayant répondu au traitement (c'est à dire les enfants R ou

RC), la durée d'administration du traitement avait une médiane de 23,5 mois (range 7-63). La médiane de suivi pour ce même groupe était de 44,5 mois alors qu'elle était de 38,5 mois pour l'ensemble de la population. 20 enfants étaient non répondeurs (43,4%) au traitement ; la médiane de durée d'administration du traitement pour ces enfant était de 3 mois (range : 1-22).

A la fin du recueil des données (février 2014), trente huit enfants (82,6%) avaient arrêté le traitement.

Trente quatre enfants (73,9%) ont reçu un traitement par hydroxychloroquine seul tandis que douze (26,1%) l'ont reçu simultanément avec une autre ligne thérapeutique (4 avec des immunoglobulines, 4 avec corticoïdes, 1 avec corticoïdes et immunoglobulines, 2 avec Disulone® et 1 avec Velbé® et corticoïdes). Sur l'ensemble de la population, seize enfants (34,8%) ont eu une réponse complète (RC), dont douze (75%) avaient au moins un des trois anticorps positifs : 10 d'entre eux (62,5%) avaient des FAN positifs avec un taux médian à 1/960 (range : 1/100- 1/4000), 4 (25%) avaient des APL positifs et 2 (12,5%) avaient des ATG positifs.

Dix enfants (21,7 %) ont eu une réponse (R), dont six (60%) avaient au moins un des trois anticorps positifs. Parmi ces 6 enfants, tous avaient des FAN positifs. Le taux médian des FAN chez ces enfants était de 1/225 (range : 1/100- 1/1280). Des ATG étaient retrouvés positifs chez un seul enfant. Aucun n'avait d'APL.

Vingt (43,4%) sont non répondeurs (NR) dont huit (40%) avaient au moins un des trois anticorps positifs. Ces 8 enfants avaient tous des FAN positifs.

Huit enfants (17,4%) ont repris secondairement l'hydroxychloroquine; quatre enfants étaient en RC, réponse qu'ils avaient déjà obtenue à l'issu de la première période thérapeutique. Trois enfants étaient non répondeurs (NR) et un enfant était répondeur (R).

Le taux de RC sous hydroxychloroquine à 6 mois était de 17,4% (IC 95 : 9,1-31,8), à 12 mois de 32,7% (IC 95: 21,2-48,3) et à 24 mois de 35% (IC 95: 23,1 – 50,6). Ces résultats sont illustrés dans la figure 3.

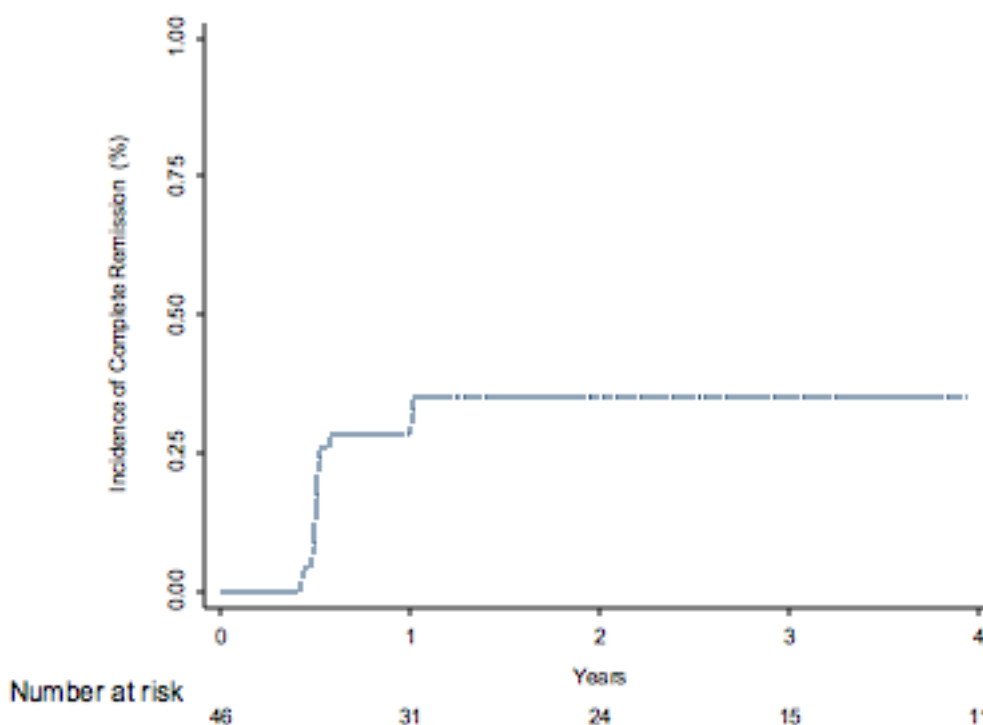


Figure 3: Incidence des réponses complètes (RC) sous hydroxychloroquine avec le temps

En analyse univariée, l'âge au diagnostic est associé de façon significative à une probabilité plus élevée d'avoir une réponse complète (RC) (HR 1,02 [IC95% : 1,01-1,03], $p = 0,005$). L'augmentation d'une unité d'âge (soit 1 mois) permet une augmentation de 2% de la probabilité d'avoir une RC. Le taux de plaquettes au diagnostic n'est pas prédictif de la réponse (HR 0,86 [IC95% : 0,75-0,78], $p = 0,029$). En revanche, le taux de plaquettes à l'introduction du traitement est un facteur prédictif de RC, puisque plus son taux est élevé, plus la probabilité d'avoir une RC est importante. Cette association est statistiquement significative (HR 1,04 [IC95% : 1,06-1,08], $p = 0,020$) (tableau 1).

Les patients qui avaient des APL positifs avaient une probabilité 3,5 fois plus élevée d'avoir une RC comparé aux patients dont les APL étaient négatifs. Ce résultat était statistiquement significatif (HR 3,5 [IC95% : 1,03-11,7], $p = 0,044$).

Les patients qui avaient des FAN positifs avaient une probabilité 2,5 fois plus élevée d'avoir une RC comparé aux patients dont les FAN étaient négatifs,

cependant cette association n'est pas statistiquement significative (HR 2,5 [IC95% : 0,80-7,91], p= 0,110).

	HR (Hazard Ratio)	P	[95% IC]
Sexe masculin	0.34	0.097	0.09-1.21
Age au diagnostic	1.02	0.005	1.01-1.03
Taux Plaquettes au diagnostic	0.86	0.029	0.75-0.98
Taux Plaquettes à intro HCQ	1.04	0.020	1.06-1.08
Buchanan au Plaquénil	0.76	0.298	0.45-1.27
Ig A	1.00	0.929	0.85-1.20
Ig M	1.24	0.649	0.49-3.13
Ac anti-phospholipides (APL) +	3.5	0.044	1.03-11.7
Facteur Anti-nucléaires (FAN) +	2,5	0,110	0,80-7.91
Plaquenil mg/kg	0.89	0.376	0.70 – 1.13

Tableau 1 : Analyse univariée des facteurs de réponse complète (RC) à l'hydroxychloroquine

Si l'on s'intéresse à l'ensemble des enfants ayant eu une réponse au traitement, qu'elle soit R ou RC, le taux de réponse à 6 mois est de 30,4% (IC 95% : 19,3-46) , à 12 mois de 56,5% (IC 95% : 43-71) et à 24 mois de 60,8% (IC 95% : 47,2-74,8). Ces résultats sont illustrés dans la figure 4.

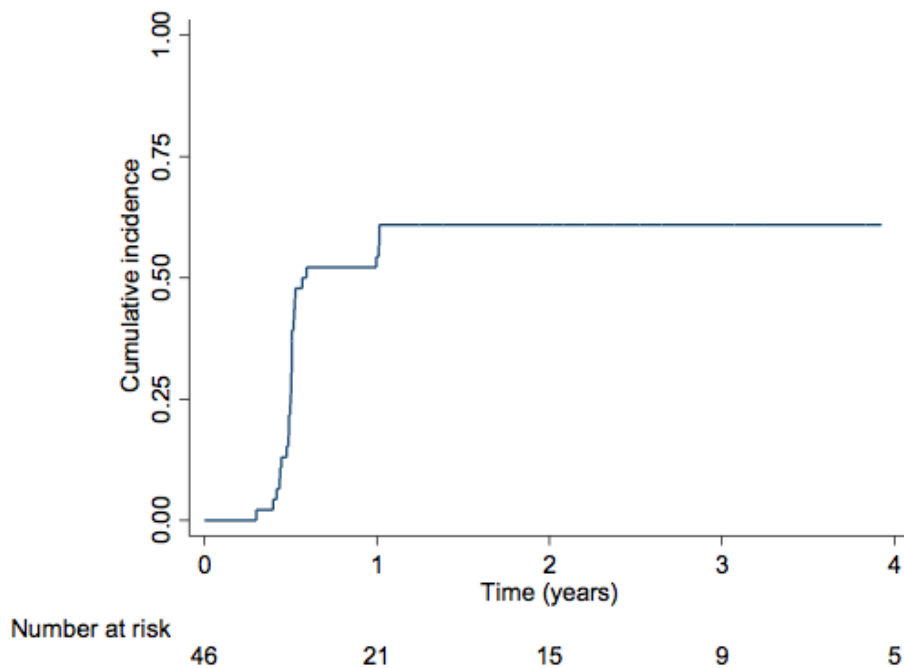


Figure 4 : Incidence des réponses complètes (RC) et des réponses (R) sous hydroxychloroquine avec le temps.

En analyse univariée, le taux de plaquettes au diagnostic n'est pas prédictif d'une réponse partielle ou complète. (HR 0,9 [IC95% : 0,83-0,97], $p= 0,012$).

Là encore, les patients qui avaient des FAN et/ou des APL positifs avaient une probabilité plus élevée (respectivement HR=1,78 et HR=1,32) d'avoir une RC ou une R comparé aux patients dont les FAN et/ou les APL étaient négatifs mais ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs (tableau 2).

	HR (Hazard Ratio)	P	[95% IC]
Âge au diagnostic	1,0	0,13	0,99-1,01
Sexe masculin	0.46	0.076	0.19-1.08
Taux Plaquettes au diagnostic	0.90	0.012	0.83-0.97
Taux plaquettes à intro HCQ	1	0.527	0,98-1
Buchanan au plaquenil	0.8	0.257	0.56-1,16
IgA	1.22	0.007	1.06-1.41
IgM	0.72	0.415	0.33-1.57
Facteur Anti-nucléaires (FAN) +	1.78	0.163	0.79-4
Ac anti-phospholipides (APL) +	1.32	0.618	0.44--3.9
Plaquenil mg/kg	0.96	0.697	0.80-1.15

Tableau 2 : Analyse univariée des facteurs de réponse complète (RC) ou de réponse (R) à l'hydroxychloroquine.

En analyse multivariée, le sexe masculin apparaît comme un facteur de risque de l'absence de réponse (HR 0,30 [IC95% : 0,10-0,87], $p=0,027$). De plus, un taux élevé de plaquettes au diagnostic n'est pas prédictif d'une réponse au traitement (HR 0,91 [IC95% : 0,84-0,90], $p=0,026$). En revanche, un taux d'IgA élevé au diagnostic est prédictif d'une augmentation de la probabilité de survenue d'une réponse R ou RC (HR 1,33 [IC95% : 1,14-1,57], $p<10^{-3}$) (tableau 3).

	HR (Hazard Ratio)	P	[95% IC]
Sexe masculin	0.30	0.027	0.10-0.87
Taux plaquettes au diagnostic	0.91	0.026	0.84-0.90
IgA	1.33	0.000	1.14-1.57

Tableau 3 : Analyse multivariée des facteurs de réponse complète (RC) ou de réponse (R) à l'hydroxychloroquine.

Concernant les enfants ayant un PTI aigu à l'introduction de l'hydroxychloroquine (6 enfants), 2 sont en R (33,4%) et 4 en RC (66,6%) soit 100% de réponse. Pour les enfants ayant un PTI persistant (13 enfants), un seul est en R (7,7%) et sept sont en RC (53,8%) soit 61,5% de réponse. Enfin, sur l'ensemble du groupe des 27 enfants ayant un PTI chronique au début du traitement, 7 sont en R (25,9%) et 5 en RC (18,5%) soit 44,4% de réponse. Ces résultats sont illustrés dans la figure 5. Une différence significative existe entre les taux observés dans la littérature (30% de réponse à 5 ans chez une population de PTI Chronique) [8]) et le taux de réponse observé dans notre population ($p < 10^{-3}$).

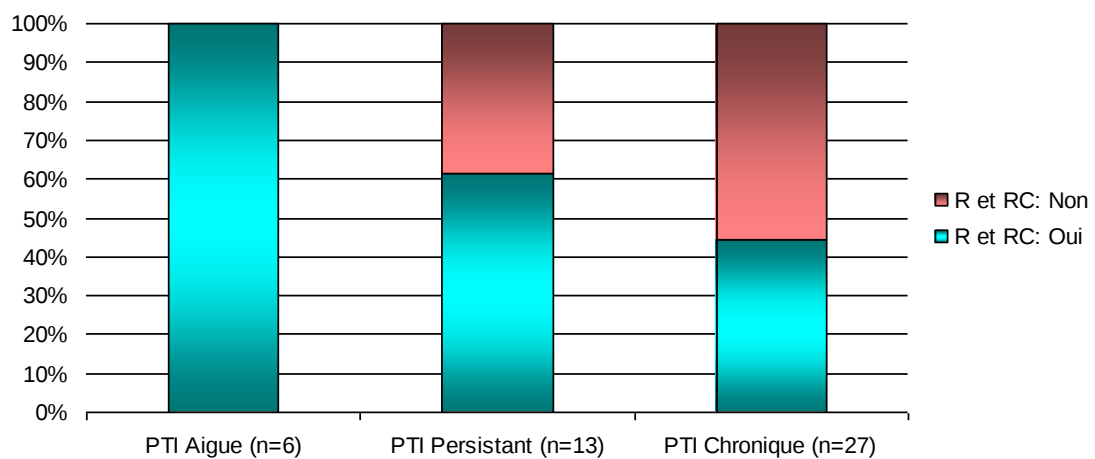


Figure 5: Réponse à l'hydroxychloroquine en fonction du stade de la maladie

III.4. Surveillance et tolérance de l'hydroxychloroquine

Neufs enfants (19,6%) ont signalés des effets indésirables. Ces effets ont entraînés un arrêt de la prise des traitements pour quatre d'entre eux (8,7%). Deux enfants avaient des troubles digestifs tels que des nausées et des diarrhées, un enfant avait des douleurs musculaires et un enfant avait un prurit. Pour un enfant, la cause de l'effet secondaire n'a pas été précisée.

Trente six enfants (78,3%) ont eu une surveillance ophtalmologique au cours du traitement par hydroxychloroquine. Quatre avaient des troubles ophtalmologiques (flou visuel pour un, baisse d'acuité visuelle pour le deuxième, et altération de l'électrorétinogramme pour deux d'entre eux (5,6%) avec des anomalies à l'électrorétinogramme ou au champ visuel absentes initialement et donc attribuées à la toxicité rétinienne du médicament).

IV. DISCUSSION

IV.1. Contexte

Le PTI est une pathologie bénigne de l'enfant. Dans 75% des cas, la résolution est obtenue dans les six mois suivant le diagnostic [4, 9]. 5 à 10% des enfants vont évoluer vers un PTI chronique, réfractaire à tous les traitements. Malgré tout, une rémission complète spontanée est obtenue pour 30% de ces enfants à 5 ans et 44% à 10 ans [8]. La mortalité est faible (<1%) et les hémorragies sévères sont très rares, quelque soit le stade de la maladie [9]. L'hémorragie intra-crânienne est la complication la plus sévère et la première cause de décès chez les enfants souffrant de PTI [24, 25, 26]. Les traitements proposés dans la prise en charge du PTI dépendent donc de la situation hémorragique et de l'habitude de chaque praticien. A la phase initiale de la maladie, la grande majorité d'entre eux prescrivent soit des corticoïdes, soit des immunoglobulines intra-veineuses [11, 27].

La prise en charge des PTI persistants et/ou chroniques est plus complexe. Il existe aujourd'hui un large choix de traitements de seconde ligne. Parmi eux, l'hydroxychloroquine est un traitement dont l'action anti-malarienne est connue depuis plus de 100 ans. De par ses propriétés anti-inflammatoires, il est également utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou encore du lupus érythémateux disséminé (LED) depuis bientôt 50 ans. Son efficacité a été prouvée tant sur les manifestations cutané-articulaires que sur les atteintes plus sévères, notamment rénales. Son activité anti-thrombotique et son effet limitant la déminéralisation osseuse permettent d'améliorer la survie des patients lupiques [20, 28].

IV.2. Efficacité de l'hydroxychloroquine

Dans notre étude, nous avons pu mettre en évidence une franche amélioration du taux de plaquettes sur l'ensemble de la population entre le moment de l'introduction de l'hydroxychloroquine (médiane : 7 G/L) et l'évaluation à 6 mois (médiane : 59 G/L) et à 12 mois de traitement (92 G/L). De plus, nous avons obtenu une réponse (R ou RC) dans 56,5% des cas. L'hydroxychloroquine était administrée seule dans 73,9% des cas. En 2002, l'étude d'Arnal [22] a montré que l'hydroxychloroquine associée aux corticoïdes dans le traitement des thrombopénies sévères chez les patients lupiques permettait d'obtenir une réponse efficace pour 64% des patients (27% en R et 36% en RC). Cette réponse était maintenue au long cours, en moyenne 31 mois, contrairement aux patients traités par corticoïdes seuls pour lesquels une réponse initiale était obtenue dans 80% des cas mais maintenue au long cours que pour 22% d'entre eux.

L'étude de Godeau [21] s'est donc basée sur cette précédente étude pour évaluer l'efficacité du traitement dans les PTI chroniques associés ou non à un lupus. 83% des patients ayant un PTI chronique et un lupus ont eu une réponse durable au traitement ayant permis une diminution rapide des corticoïdes. 50% des patients ayant des FAN positifs sans lupus associé ont eux aussi eu une réponse prolongée avec augmentation de leur taux de plaquettes et diminution des traitements concomitants.

Dans notre étude, nous avons pu montrer une efficacité de l'hydroxychloroquine comme seconde ligne de traitement des PTI avec un taux de réponse (R ou RC) à 6 mois de 30,4% et de 60,8% à 24 mois. Dans l'étude de Godeau, le taux de réponse (R ou RC) était de 27% à 2 mois et de 60% au long cours avec une médiane de suivi de 64 mois. Nos résultats sont donc superposables en terme de réponse au traitement par l'hydroxychloroquine à ceux des malades adultes. Les enfants avec un PTI chronique ont un taux de rémission dans notre étude plus important que celui attendu dans cette phase-là (44,4% versus 30% à 5 ans [8]). Cette différence significative montre bien le rôle positif de l'hydroxychloroquine dans un contexte auto-immun plus marqué (âge, filles, auto-

anticorps circulants ...). Il pourrait être intéressant de continuer cette étude en appariant les enfants sur l'âge et le sexe à des témoins avec PTI chronique. Un taux d'IgA élevé au diagnostic est prédictif d'une augmentation de la probabilité de survenue d'une réponse R ou RC sans que nous ne puissions à ce jour donner une quelconque explication à ce résultat puisqu'un taux d'IgA élevé est communément associé à certaines maladies inflammatoires ou certains types de déficits immunitaires [29].

Nous pouvons nous poser la question de l'efficacité liée à l'administration préalable ou concomitante de corticoïdes et/ou immunoglobulines. Cependant, contrairement à l'étude de Godeau, l'hydroxychloroquine a été administrée seule dans 73,9% des cas et le délai d'introduction a été plus tardif (en moyenne 14,5 mois après le diagnostic contre 4 mois après le diagnostic dans la cohorte adulte). 60% des enfants ayant reçu le traitement étaient en phase chronique et étaient réfractaires aux traitements. Les taux de réponse obtenus dans notre étude sont donc directement imputables à l'efficacité de l'hydroxychloroquine sans confusion avec la réponse aux traitements habituels de première ligne.

IV.3. Effets indésirables de l'hydroxychloroquine

Environ 20% de la cohorte pédiatrique a présenté des effets indésirables au cours du traitement. 4 enfants ont eu de troubles ophtalmologiques dont deux avec des troubles de l'électrorétinogramme et/ou du champ visuel imputables à la toxicité rétinienne du médicament. Ces résultats sont donc beaucoup plus importants que dans la cohorte adulte où aucun effet indésirable notamment ophtalmologique n'avait été relevé. Cela suggère donc la nécessité d'une surveillance régulière des enfants sous hydroxychloroquine avec un suivi ophtalmologique indispensable tout au long du traitement. Les recommandations de la Société Américaine d'ophtalmologie [30] suggèrent un bilan ophtalmologique complet à l'instauration du traitement ainsi qu'un dépistage annuel de la rétinopathie après 5 ans de traitement par électrorétinogramme ou OCT (Optical Coherence Tomography). Néanmoins, la survenue de rétinopathie toxique reste très rare avant 5 ans de traitement (< 1 cas/1000) et augmente ensuite jusqu'à 1% surtout lorsque les doses dépassent 6,5 mg/kg par jour.

Malgré tout, la tolérance de l'hydroxychloroquine est restée excellente dans plus de 80% des cas.

IV.4. Durée du traitement

Concernant la durée du traitement, notre étude a pu démontrer l'efficacité de l'hydroxychloroquine au long cours et son arrêt possible sans récurrence. Dans l'étude de Godeau [21], seulement un patient a connu une rechute de la maladie à six mois de l'arrêt du traitement. Nous avons pu noter plus de cas de rechutes dans notre population pédiatrique mais la durée médiane de traitement (23,5 mois) était plus courte que dans la cohorte adulte (64 mois). Les patients non répondeurs au traitement avaient une durée médiane de traitement (3 mois) nettement inférieure au reste de la cohorte. De plus, l'étude de Godeau précise bien que le maximum de réponse a été obtenu après 5 mois de traitement avec seulement 27% de réponse à 2 mois. De la même façon dans notre étude, le taux de réponse (R ou RC) est de 30,4% à 6 mois et double après 24 mois de traitement (60,8%). Il est donc possible que les praticiens arrêtent trop tôt le traitement (médiane de durée d'administration de 12,6 mois, range : 0,9-76 mois) et il paraît important de maintenir l'hydroxychloroquine plusieurs mois. Cependant, aucune recommandation n'existe sur ce point et il semble donc nécessaire d'engager des études prospectives de plus grande ampleur afin de déterminer la durée minimale de ce traitement avant de conclure à son inefficacité mais aussi la durée optimale en cas de réponse du patient, qu'elle soit R ou RC. Dans le cadre du lupus et au sein d'une population adulte, il est conseillé de maintenir l'hydroxychloroquine au long cours ; l'arrêt du traitement ne s'envisage qu'en cas d'apparition d'effets secondaires et doit être discuté dans les cas de lupus inactif depuis plusieurs années [31]. En revanche, il n'est pas précisé la durée minimale de traitement avant de décider son arrêt pour inefficacité.

IV.5. Posologie de l'hydroxychloroquine

Dans notre étude, la médiane de posologie du traitement était de 6,2 mg/Kg/j ce qui est en accord avec la posologie recommandée chez l'enfant de plus de 6 ans dans le traitement du lupus : une dose d'attaque de 6 à 8 mg/kg/j est à poursuivre jusqu'à régression des manifestations puis une dose d'entretien de 5 mg/kg/j afin de prévenir les récurrences est à maintenir au long cours [32]. Nous avons pu observer que la posologie administrée n'était pas associée à une meilleure efficacité ([IC 95%: 0,80-1,15], $p=0,697$). Dans la population adulte, l'hydroxychloroquine est utilisée comme traitement du lupus, au long cours. Il a été décrit que la posologie était optimale lorsque les concentrations sériques étaient supérieures à 1000 mg/mL [28]. La question du dosage sérique de l'hydroxychloroquine, utilisé chez l'adulte comme témoin de l'observance au traitement et marqueur prédictif des rechutes du lupus [33, 34, 35] lorsqu'il est en zone infra-thérapeutique peut se poser dans cette indication et dans la population pédiatrique. Cela permettrait de réajuster au mieux les posologies de traitement et de maintenir une réponse, ou du moins d'éviter une rechute du PTI. Il existerait alors un réel intérêt du dosage sérique de l'hydroxychloroquine si des valeurs pédiatriques pouvaient être définies. La possibilité d'un traitement par voie orale permet de faciliter la prise quotidienne à domicile mais entraîne également un risque de mauvaise observance.

IV.6. Hydroxychloroquine et auto-immunité

Chez l'adulte, plus de 20% des PTI sont associés à des marqueurs de lupus tels que les FAN [21]. D'après l'étude d'E.Pratt et al en 2005 [36], il a été montré que la positivité des FAN était plus fréquente chez les enfants ayant un PTI aigu (8%) ou chronique (13%) que dans la population générale (5%). L'étude d'Altintas et al en 2007 [37] s'est également intéressée à la prévalence et la signification des FAN dans une population adulte et pédiatrique atteinte de PTI aigu ou chronique. Chez les enfants, la prévalence des FAN était de 9,04%. Le titre seuil de positivité des FAN était de 1/80. Il y avait significativement plus de FAN positifs dans le groupe PTI chronique (18,7%) que dans le groupe PTI aigu (6,9%). Le titre médian des FAN était de 1/160. Notre étude confirme ces résultats mais retrouve un taux de prévalence beaucoup plus importante des FAN chez les enfants ayant un PTI (54,5%) que dans la population générale. Cela suggère que le taux de réponse élevé à l'hydroxychloroquine s'explique par la sélection de notre population sur le caractère auto-immun. Le fait que les résultats soient meilleurs si les plaquettes sont élevées à l'introduction de l'hydroxychloroquine et chez les enfants plus âgés dans le groupe des enfants en RC suggère que le caractère auto-immun est à prendre en compte.

En revanche, contrairement à l'étude d'Altintas, nous retrouvons une prévalence plus importante de FAN positifs chez les enfants avec un PTI aigu (100%) que les enfants avec un PTI persistant (53,8%) ou un PTI chronique (40,7%). Or, nous avons pu mettre en évidence un taux de réponse à l'hydroxychloroquine plus élevé chez les enfants ayant un PTI aigu (66,6% en RC et 33,4% en R). Cependant, ce résultat ne concerne que 6 patients et il nécessite d'être confirmé au sein d'une plus grande cohorte. Il paraît malgré tout intéressant d'introduire rapidement l'hydroxychloroquine et directement en seconde ligne de traitement en cas de non réponse (ou de perte de réponse) aux corticoïdes et/ou immunoglobulines.

Au delà des Facteurs Anti-Nucléaires, notre étude s'est également intéressée à la prévalence des anticorps anti-thyroglobulines (ATG) et des

anticorps anti-phospholipides (APL). Dans l'étude d'E. Pratt et al en 2005 [35], les anticorps anti-thyroïdiens sont retrouvés plus fréquemment chez les enfants ayant un PTI chroniques (10%) que dans la population générale (4%). Notre étude retrouve des résultats similaires avec la présence d'anticorps anti-thyroglobulines chez 10,7% des enfants de la cohorte mais aussi des anticorps anti-phospholipides pour 18,2% d'entre eux. 15,4% des enfants ayant eu une réponse (R ou RC) ont des APL positifs et 11,5% des ATG positifs. Ces résultats sont probablement sous estimés car les APL et les ATG n'ont pas été recherché pour respectivement 28,3% et 39,1% des enfants de cette étude. Le lien entre la positivité de l'un de ces deux anticorps et la réponse à l'hydroxychloroquine ne peut donc être établie dans cette étude. Malgré tout, la présence d'au moins un des trois anticorps (FAN, APL, ATG) chez 50% de la cohorte souligne bien l'importance de la réalisation systématique d'un bilan auto-immun complet lors du diagnostic de PTI chez l'enfant. L'imputabilité de chacun d'entre eux dans la réponse à l'hydroxychloroquine nécessite donc d'être déterminée au sein d'une plus grande cohorte.

IV.7. Limites de l'étude

Cette étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, la taille de notre échantillon est trop petite (46 sujets) pour nous permettre de mettre en évidence d'autres paramètres en analyse multivariée malgré la présence d'associations statistiquement significatives en analyse univariée. Il en est de même pour le nombre d'évènements d'intérêt étudiés (la réponse R ou RC obtenue chez 26 enfants) qui ne nous permettent pas de mettre en évidence plus de trois facteurs en analyse multivariée. De plus, la différence de durée de prise en charge et de durée de traitement pour chaque enfant inclus dans l'étude ne nous permet pas de démontrer la présence d'une association existant entre la mise en route du traitement par Plaquénil® et la survenue d'une réponse. Il y a donc un intérêt à mettre en place une recommandation sur la durée minimale de traitement afin de guider les praticiens, et sur l'intérêt d'un dosage pharmacologique afin d'évaluer prospectivement l'efficacité de l'hydroxychloroquine dans la prise en charge du PTI de l'enfant. Cette étude est une étude exploratoire, descriptive dont les résultats doivent être confirmés par une étude prospective, contrôlée, sur une cohorte plus grande.

V. CONCLUSION

Les résultats de cette étude suggèrent que l'hydroxychloroquine peut être une thérapeutique intéressante dans la prise en charge des PTI de l'enfant particulièrement en phase aiguë et directement en deuxième ligne après échec des corticoïdes et/ou des immunoglobulines. De plus, l'hydroxychloroquine se révèle être particulièrement intéressante chez des enfants ayant des marqueurs d'auto-immunité (FAN, ATG, APL) positifs sans lupus avec des résultats de rémission au-delà de ceux attendus habituellement dans cette maladie. Cela implique que les praticiens réalisent systématiquement un bilan auto-immun complet afin de mieux cibler les enfants potentiellement bons répondeurs. Le dosage sérique de l'hydroxychloroquine est également un paramètre important à prendre en compte dans le suivi de ces enfants, comme le montrent les pratiques de nos confrères chez des patients adultes.

Malgré tout, le faible effectif de cette étude ne nous permet pas de conclure avec une puissance statistique satisfaisante sur l'efficacité du traitement. En revanche, cette étude permet la description, à titre exploratoire, d'une population pédiatrique soumise à ce traitement. Ces résultats demandent donc à être confirmés par une étude prospective multicentrique, randomisée et contrôlée afin que les pratiques concernant l'utilisation de l'hydroxychloroquine puissent être harmonisées au sein de recommandations nationales.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Khellaf M, Aladjidi N, Leblanc T, Godeau B, Corbillon E et al. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins. HAS, Octobre 2009
- 2- Journeycake JM. Childhood thrombocytopenia: role of rituximab, recombinant thrombopoietin, and other new therapeutics. American Society of Hematology – 2012: 444-449
- 3- Neunert C, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs P, Bennett C, Neufeld E, Vesely S, Adix L, Blanchette V and Kühne T. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. Blood 2008 112: 4003-4008
- 4- Provan D, Stasi R, Newland A, Blanchette V, Bolton-Maggs P, Bussel James et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010 115: 158-186
- 5- Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenia purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study group. J Pediatr 2003; 143(5): 605-608
- 6- Miller E, Waight P, Farrington CP et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. Arch Dis Child. 2001; 84(3):227-229
- 7- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, and al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children report from an international working group. Blood. 2009 Mar 12; 113(11): 2386-93.
- 8- Bansal D, Bhamare T, Trehan A, Ahluwalia J, Varma N, Marwaha R. Outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Pediatr Blood Cancer 2010 ; 54 :403-407
- 9- Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PHB, Bennett C, Neufeld E, Vesely SK, Adix L, Blanchette VS, Kühne T. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). Blood. 2013; 121(22): 4457-4462
- 10- Bolton-Maggs P. Severe bleeding in idiopathic thrombocytopenic purpura. JPediatr Hematol Oncol. 2003; 25(Suppl 1) S47-S51
- 11- Kühne T, Imbach P. Management of children and adolescents with primary immune thrombocytopenia: controversies and solutions. Vox Sanguinis. 2013 – 104, 55-56
- 12- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. Mar 2011; 2010-08-302984
- 13- British Committee for Standards in Haematology General Haematology task force: Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol. 2003; 120 : 574-596

- 14- Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* Nov 2002; 141: 683-688
- 15- Celik M, Bulbul A, Aydogan G, Tugcu D, Can E, Uslu S, Dursun M. Comparison of anti-D immunoglobulin therapy in newly diagnosed pediatric immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis*: 2013 - 35: 228-233
- 16- Beck C, Nathan PC, Parkin PC, Blanchette VS, Macarthur C. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2005 Oct; 147(4):521-7.
- 17- Tamminga R, Berchtold W, Bruin M, Buchanan GR, Kühne T. Possible lower rate of chronic ITP after IVIG for acute childhood ITP an analysis from registry I of the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Br J Haematol.* 2009 Jul; 146 (2):180-4.
- 18- Pasquet M, Aladjidi N, Guiton C, Courcoux MF, Munzer M, Auvrignon A, Lutz P, Ducassou S, LeRoy G, Munzer C, Leverger G. Romiplostim in children with chronic immune thrombocytopenia (ITP): the French Experience. *British Journal of Haematology*, 2014, 164, 266-271
- 19- Godeau et al. Intérêt de l'hydroxychloroquine dans le traitement du purpura thrombopénique immunologique avec marqueurs lupiques. À propos d'une série rétrospective de 41 malades. *Rev Med. Int.* 2009 ; 29 suppl 3 :
- 20- Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: From Malaria to Autoimmunity. *Clinic Rev Allergy Immunol.* 2012 Apr; 42(2): 145-53
- 21- Khellaf M, Chabrol A, Mahevas M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Languille L, Bierling P, Michel M, Godeau B. Hydroxychloroquine is a good second-line treatment for adults with immune thrombocytopenia and positive antinuclear antibodies. *Am J Hematol.* 2014 Feb;89(2):194-8.
- 22- Arnal C, Piette JC, Léone J et al. Treatment of severe immune thrombocytemia associates with systemic lupus erythematosus: 59 cases. *J Rheumatol.* 2002; 29(1): 75-83
- 23- Bockow B, Kaplan TB. Refractory immune thrombocytopenia successfully treated with high-dose vitamin D supplementation and hydroxychloroquine : two case reports. *J Med Case Rep* 2013; 7-91
- 24- Neunert C, Buchanan G, Imbach P, Bolton-Maggs P, Bennett C, Neufeld E, Vesely S, Adix L, Blanchette V, Kühne T. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2008 ; 112 : 4003-4008
- 25- Butros LJ, Bussel JB. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura : a retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003; 25: 660-664.
- 26- Psaila B, Petrovic A, Page L, Menell J, Schonholz M, Bussel J. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. *Blood* 2009 114 : 4777-4783
- 27- Lutz P, Villega F, Ducassou S, Entz-Werle, Michel G. La prise en charge du purpura thrombopénique idiopathique en phase initiale : enquête auprès des membres de la Société Française d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique (SHIP). *Archives de pédiatrie* 14 (2007): 444-449

- 28- Costedoat-Chalumeau N, Leroux G, Amoura Z, Piette JC. Hydroxychloroquine dans le traitement du lupus : le renouveau. *La Revue de Médecine Interne* 29 (2008) 735-737
- 29- Copetti V, Pastore S, De Pieri C, Radillo O, Taddio A, Ventura A, Tommasini A. Clinical significance of hyper-IgA in a pediatric laboratory series. *Arch Dis Child*. 2014 Dec ; 99(12) :1114-6
- 30- Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *American Academy of Ophthalmology*. 118: 415-422, Feb 2011
- 31- Costedoat-Chalumeau N, Leroux G, Piette JC, Amoura Z. Pourquoi faut-il traiter tous les patients atteints de lupus systémique par hydroxychloroquine? *Revue du rhumatisme* 77(2010) 4-6
- 32- Bader-Meunier B, Quartier P, Deschênes G, Cochat P, Haddad E, Koné-Paut I, Leblanc T, Prieur AM, Salomon R, Bodemer C, Lévy M pour le groupe français d'étude du lupus érythémateux disséminé de l'enfant. Childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arch Pediatr* 2003 ; (10) : 147-157
- 33- Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS, Hammoud HA, Aymard G, Cacoub P, Francès C, Wechsler B, Huong du LT, Ghillani P, Musset L, Lechat P, Piette JC. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006 Oct; 54(10):3284-90.
- 34- Costedoat-Chalumeau N, Galicier L, Aumaître O, Francès C, Le Guern V, Lioté F, Smail A, Limal N, Perard L, Desmurs-Clavel H, Boutin du LT, et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS Study). *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov; 72(11):1786-92.
- 35- Francès C, Cosnes A, Duhaut P, Zahr N, Soutou B, Ingen-Housz-Oro S, Bessis D, Chevrant-Breton J, Cordel N, Lipsker D, Costedoat-Chalumeau N. Low blood concentration of hydroxychloroquine in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus: a French multicenter prospective study. *Arch Dermatol*. 2012 Apr;148(4):479-84.
- 36- Pratt E, Tarantino M, Wagner D, Pescovitz O, Bowyer S, Shapiro A. Prevalence of elevated antithyroid antibodies and antinuclear antibodies in children with immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematology* 79: 175-179 (2005).
- 37- Altintas A, Ozel A, Okur N, Okur N, Cil T, Pasa S, Ayyildiz O. Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis* (2007) 24: 163-168.
- 38- Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007; 369: 1257-8.
- 39- Société Française d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique. Purpura thrombopénique idiopathique. *Archives de pédiatrie* 14 (2007) 1394-1398.
- 40- Zimmerman SA, Ware RE. Clinical significance of the antinuclear antibody test in selected children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997 Jul-Aug; 19(4): 297-303.
- 41- Bader-Meunier B. Childhood onset systemic lupus erythematosus: how does it must be treated in 2010? *Arch Pediatr*. 2010 Jun ; 17(6) : 632-3.



- 42- Newman K, Bagher Owlia M, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patient with systemic lupus erythematosus – Old and new. *Auto immunity reviews*. Feb 2013 784-791
- 43- Rischewski JR, Imbach P, Paulussen M et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) : is there a genetic prédisposition ? *Pediatr Blood Cancer* 2006; 5 (suppl.) : 678-680
- 44- Hazzan R, Mukamel M, Yacobovich J, Yaniv I, Tamary H. Risk factors for future development of Systemic Lupus Erythematosus in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 657-659.
- 45- Cukras C, Huynh N, Vitale S, Wong WT, Ferris FL, Sieving PA. Subjective and objective screening tests for hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology*. 2015 Feb; 122(2):356-66.
- 46- The canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991 ; 324 :150-154
- 47- Evim M, Baytan B, Günes A. Childhood immune thrombocytopenia : long term follow-up data evamuated by the criteria of the International Working Group on Immune Thrombocytopenic Purpura. *Turk J Hematol* 2014 ; 31 : 32-39
- 48- Lee SJ, Silverman E, Bargman JM. The role of antimalarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2011 Oct 18 ; 7(12) :718-29
- 49- Ward J, Mihatov N, Patel VL, Bierling P, Lesser M, Cooper N and co. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011-11-393975. May 2012
- 50- Heravian J, Saghafi M, Shoeibi N, Hassanzadeh S, Shakeri MT, Sharepoor M. A comparative study of the usefulness of color vision, photostress recovery time, and visual evoked potential tests in early detection of ocular toxicity from hydroxychloroquine. *Int Ophthalmol*. 2011 Aug; 31(4):283-9.

ANNEXES

1. Tableau de synthèse
2. Score de Buchanan
3. Critères lupiques (ACR)
4. Effets indésirables de l'hydroxychloroquine
5. Physiopathologie de l'hydroxychloroquine

TABLEAU DE SYNTHÈSE

N°	Stade PTI à l'introduction d'HCQ	Statut immunologique	Buchanan au diagnostic	Buchanan à l'HCQ	Plaquettes au diagnostic (G/L)	Plaquettes à l'HCQ (G/L)	Plaquettes à 6 mois (G/L)	Plaquettes à 12 mois (G/L)	Réponse à l'HCQ	Durée du traitement en mois	Nombre de lignes de traitements d'HCQ	Etat aux dernières nouvelles
1	Aigu	FAN : + APL : + ATG : -	2	0	7	9	279	292	RC	13	2	RC
2	Chronique	FAN : + APL : + ATG : NF	2	3	14	1	12	9	NR	12	2	R
3	Aigu	FAN : + APL : + ATG : -	3	3	2	2	268	240	RC	13	2	RC
4	Persistant	FAN : + APL : - ATG : -	3	4	4	4	158	177	RC	30	3	Décès
5	Chronique	FAN : + APL : - ATG : -	3	1	10	8	59	63	R	63	2	R
6	Persistant	FAN : - APL : + ATG : +	3	1	10	40	211	244	RC	12	2	RC
7	Chronique	FAN : - APL : - ATG : -	3	1	3	50	46	50	R	11	4	NR
8	Chronique	FAN : - APL : - ATG : NF	2	1	1	61	HA	HA	NR	4	2	RC
9	Aigu	FAN : + APL : - ATG : +	2	1	4	23	47	42	R	42	2	RC

Abréviations :

FAN : Facteur Anti Nucléaires
APL : Anticorps anti-phospholipides
ATG : Anticorps anti-thyroglobulines

RC : réponse complète
R : réponse
NR : non réponse

NF : non fait
HCQ : Hydroxychloroquine
HA : Hydroxychloroquine arrêté

N°	Stade PTI à l'introduction d'HCQ	Statut immunologique	Buchanan au diagnostic	Buchanan à l'HCQ	Plaquettes au diagnostic (G/L)	Plaquettes à l'HCQ (G/L)	Plaquettes à 6 mois (G/L)	Plaquettes à 12 mois (G/L)	Réponse à l'HCQ	Durée du traitement en mois	Nombre de lignes de traitements d'HCQ	Etat aux dernières nouvelles
10	Persistant	FAN : - APL : NF ATG : NF	2	2	11	20	HA	HA	NR	3	2	RC
11	Chronique	FAN : + APL : - ATG : NF	2	1	9	15	HA	HA	NR	4	2	RC
12	Persistant	FAN : + APL : - ATG : -	3	2	17	8	HA	HA	NR	1	2	RC
13	Chronique	FAN : - APL : - ATG : -	3	0	2	NF	117	HA	RC	7	5	RC
14	Persistant	FAN : - APL : - ATG : NF	1	2	20	6	HA	HA	NR	3	4	R
15	Chronique	FAN : NF APL : NF ATG : NF	3	0	5	NF	68	132	RC	24	2	RC
16	Chronique	FAN : - APL : NF ATG : NF	1	0	18	37	12	19	NR	22	2	RC
17	Persistant	FAN : - APL : - ATG : -	0	3	20	20	59	HA	NR	3	2	R
18	Persistant	FAN : + APL : - ATG : NF	3	3	8	20	200	150	RC	15	2	RC
19	Chronique	FAN : - APL : - ATG : NF	3	1	7	37	19	HA	NR	9	4	NR
20	Chronique	FAN : NF APL : NF ATG : NF	3	2	7	15	30	HA	NR	3	2	R
21	Chronique	FAN : - APL : - ATG : -	2	0	12	18	HA	HA	NR	4	5	NR
22	Chronique	FAN : - APL : - ATG : -	4	0	1	14	144	154	RC	31	2	RC
23	Chronique	FAN : - APL : - ATG : -	3	0	3	13	59	33	R	30	2	RC

N°	Stade PTI à l'introduction d'HCQ	Statut immunologique	Buchanan au diagnostic	Buchanan à l'HCQ	Plaquettes au diagnostic (G/L)	Plaquettes à l'HCQ (G/L)	Plaquettes à 6 mois (G/L)	Plaquettes à 12 mois (G/L)	Réponse à l'HCQ	Durée du traitement en mois	Nombre de lignes de traitements d'HCQ	Etat aux dernières nouvelles
24	Aigu	FAN : + APL : - ATG : -	3	1	4	7	25	25	R	35	2	R
25	Chronique	FAN : - APL : - ATG : -	NF	3	NF	7	1	HA	NR	5	2	NR
26	Chronique	FAN : + APL : - ATG : -	2	0	14	30	13	44	R	23	2	R
27	Chronique	FAN : + APL : - ATG : -	3	1	1	2	134	113	RC	21	2	R
28	Chronique	FAN : - APL : NF ATG : -	2	2	9	14	HA	HA	NR	3	2	R
29	Chronique	FAN : + APL : + ATG : -	3	2	3	13	23	HA	NR	6	3	RC
30	Aigu	FAN : + APL : NF ATG : NF	1	1	14	9	233	26	RC	28	2	NR
31	Chronique	FAN : - APL : NF ATG : NF	2	1	5	17	HA	HA	NR	3	2	RC
32	Chronique	FAN : - APL : NF ATG : -	3	1	35	18	23	18	NR	15	3	RC
33	Chronique	FAN : + APL : NF ATG : -	2	NF	50	10	HA	HA	NR	1	2	R
34	Chronique	FAN : + APL : NF ATG : -	2	1	8	10	20	HA	R	7	2	NR
35	Persistent	FAN : + APL : - ATG : -	3	1	5	18	51	105	RC	29	2	RC
36	Chronique	FAN : + APL : - ATG : -	2	2	23	7	HA	HA	NR	2	2	R

N°	Stade PTI à l'introduction d'HCQ	Statut immunologique	Buchanan au diagnostic	Buchanan à l'HCQ	Plaquettes au diagnostic (G/L)	Plaquettes à l'HCQ (G/L)	Plaquettes à 6 mois (G/L)	Plaquettes à 12 mois (G/L)	Réponse à l'HCQ	Durée du traitement en mois	Nombre de lignes de traitements d'HCQ	Etat aux dernières nouvelles
37	Aigu	FAN : + APL : - ATG : +	2	2	10	15	200	200	RC	13	2	RC
38	Chronique	FAN : - APL : NF ATG : NF	3	1	6	1	11	HA	R	9	4	R
39	Chronique	FAN : + APL : - ATG : -	4	0	4	10	167	133	RC	30	2	RC
40	Persistant	FAN : - APL : NF ATG : NF	3	0	4	14	36	192	RC	21	2	R
41	Chronique	FAN : - APL : - ATG : -	2	3	11	2	HA	HA	NR	2	2	NR
42	Chronique	FAN : - APL : - ATG : NF	3	2	7	6	80	26	R	63	2	RC
43	Persistant	FAN : + APL : NF ATG : NF	3	0	4	10	120	233	RC	50	2	RC
44	Persistant	FAN : + APL : - ATG : NF	2	0	3	13	83	80	R	45	2	RC
45	Persistant	FAN : + APL : - ATG : -	3	1	8	20	HA	HA	NR	2	2	RC
46	Persistant	FAN : - APL : + ATG : NF	4	0	1	6	285	131	RC	17	3	R

SCORE DE BUCHANAN

GRADE	SEVERITE DU SAIGNEMENT	DESCRIPTION
0	Aucun	Aucun signe
1	Mineur	Peau : ≤ 100 pétéchies ou ≤ 5 ecchymoses (≤ 3 cm de diamètre). Muqueuses normales.
2	Moyen / Peu sévère	Peau : ≥ 100 pétéchies ou > 5 ecchymoses (> 3 cm de diamètre). Muqueuses : normales
3	Modéré	Saignement des muqueuses (épistaxis, bulles intra buccales, saignement intestin, hématuries, métrorragies)
4	Sévère	Saignement des muqueuses nécessitant un geste ou suspicion hémorragie interne
5	Mettant en jeu le pronostic vital	Hémorragie intracrânienne ou hémorragie interne mettant en jeu le pronostic vital.

CRITERES LUPIQUES

American College of Rheumatology

1. Eruption malaire en ailes de papillon
2. Eruption de lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations orales ou nasopharyngées
5. Polyarthrite non érosive
6. Pleurésie ou péricardite
7. Atteinte rénale (protéinurie > 0,5 g/24h ou cylindres urinaires)
8. Atteinte neurologique (convulsion ou psychose)
9. Anomalie hématologique (anémie hémolytique avec hyper-réticulocytose ou leucopénie < 4000/mm³ constatée au moins à deux reprises ou lymphopénie < 4500/mm³ constatée au moins à deux reprises ou thrombopénie < 100 000/mm³ en l'absence de cause médicamenteuse)
10. Désordre immunologique (anticorps anti-ADN natif ou anticorps anti-Sm ou anticorps antiphospholipides (soit anticardiolipines de types IgG ou IgM à taux élevés, ou anticoagulant circulant lupique, ou sérologie syphilitique dissociée)
11. Anticorps antinucléaires à taux anormal (en l'absence de médicaments inducteurs)

EFFETS INDESIRABLES DE L'HYDROXYCHLOROQUINE

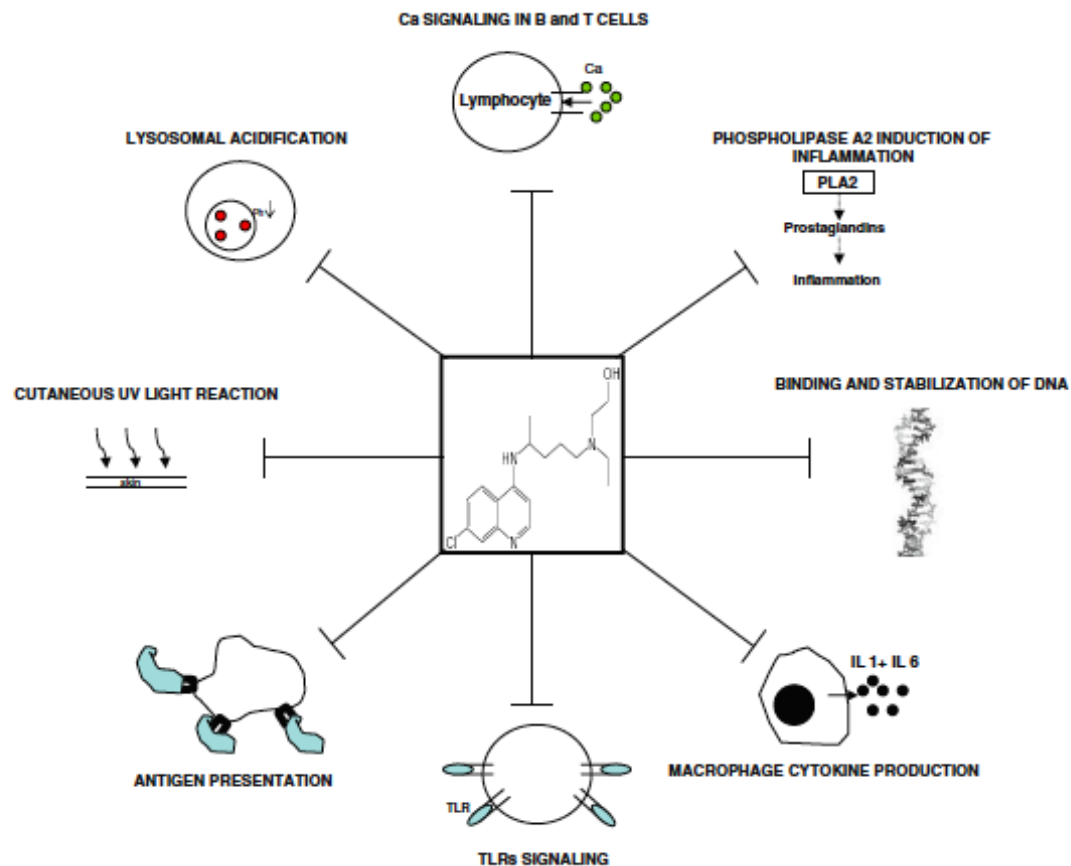
Table 5 | Potential adverse effects associated with antimalarial agents

Adverse effect	Agent	Supporting studies	Reported frequency
Retinopathy	CQ	Leecharonen <i>et al.</i> (2007) ⁸ Mamor <i>et al.</i> (2002) ⁸² Wang <i>et al.</i> (1999) ⁷⁷ Aviña-Zubieta <i>et al.</i> (1998) ¹⁰⁷ Finbloom <i>et al.</i> (1985) ¹⁰⁸	Retinopathy: 0.18–19% Corneal deposits: 6–7%
Retinopathy	HCQ	Wolfe <i>et al.</i> (2010) ⁸⁵ Mavrikakis <i>et al.</i> (2003) ⁸³ Mamor <i>et al.</i> (2002) ⁸² Wang <i>et al.</i> (1999) ⁷⁷ Aviña-Zubieta <i>et al.</i> (1998) ¹⁰⁷ Levy <i>et al.</i> (1997) ⁸⁶ Spalton <i>et al.</i> (1993) ¹⁰⁹ Finbloom <i>et al.</i> (1985) ¹⁰⁸	Retinopathy: 0–6% Corneal deposits: 0.8%
Ototoxic effects	HCQ	Wang <i>et al.</i> (1999) ⁷⁷ Morand <i>et al.</i> (1992) ¹¹⁰	0–0.6%
Cardiotoxic effects	CQ and HCQ	Costedoat-Chalumeau <i>et al.</i> (2007) ^{111,112} Wozniacka <i>et al.</i> (2006) ¹¹³ Nord <i>et al.</i> (2004) ⁸⁸ Cervera <i>et al.</i> (2001) ¹¹⁴	Heart conduction defect: 0–4% Cardiomyopathy: <1% Atrioventricular block: <1% Case reports of cardiomyopathy, heart conduction disturbances, congestive heart failure
Cutaneous lesions	Quinacrine, CQ and HCQ	Kalia <i>et al.</i> (2010) ⁶ Di Giacomo <i>et al.</i> (2009) ¹¹⁵ Puri <i>et al.</i> (2008) ⁸⁹ Herman <i>et al.</i> (2006) ⁹⁰ Wang <i>et al.</i> (1999) ⁷⁷ Aviña-Zubieta <i>et al.</i> (1998) ¹⁰⁷ Morand <i>et al.</i> (1992) ¹¹⁰	Skin rash: 0.6–4.3% Hyperpigmentation: 10–30% (most frequent with quinacrine) Urticaria: 12% Psoriasis: insufficient evidence to suggest these agent cause flares
Gastrointestinal symptoms	CQ and HCQ	Bezerra <i>et al.</i> (2005) ¹¹⁶ Van Beek & Piette (2001) ¹¹⁷ Wang <i>et al.</i> (1999) ⁷⁷ Aviña-Zubieta <i>et al.</i> (1998) ¹⁰⁷ Morand <i>et al.</i> (1992) ¹¹⁰	Gastrointestinal (overall): 0–30% Nausea or vomiting: 12% Diarrhea: 18% Elevated levels of liver enzymes: 10%
Other	CQ and HCQ	Casado <i>et al.</i> (2006) ¹¹⁸ Bezerra <i>et al.</i> (2005) ¹¹⁶ Wang <i>et al.</i> (1999) ⁷⁷ Aviña-Zubieta <i>et al.</i> (1998) ¹⁰⁷ Morand <i>et al.</i> (1992) ¹¹⁰	Headaches: 1.3–12% Myopathy: 0–6.7%
Rare events (case reports)	CQ and HCQ	Kalia <i>et al.</i> (2010) ⁶ Collins <i>et al.</i> (2008) ¹¹⁹ Bracamonte <i>et al.</i> (2006) ⁹¹	Hemolysis in patients with G6PD deficiency; severe leukopenia or aplastic anemia; acute CQ-induced psychosis (similar to phencyclidine-induced psychosis); pseudo-Fabry disease

Abbreviations: CQ, chloroquine; G6PD, glucose-6-phosphate 1-dehydrogenase; HCQ, hydroxychloroquine.

[47] Lee SJ, Silverman E, Bargman JM. The role of antimalarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2011 Oct 18 ; 7(12) :718-29

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYDROXYCHLOROQUINE



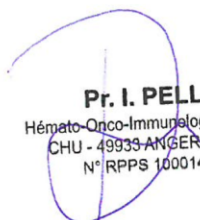
[29] Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: From Malaria to Autoimmunity. *Clinic Rev Allergy Immunol.* 2012 Apr; 42(2): 145-5



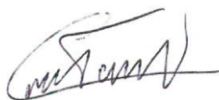
PERMIS D'IMPRIMER

THÈSE DE Madame
Ombeline LAVAUX ROCHE

Vu, le Directeur de thèse


Pr. I. PELLIER
Hémo-Onco-Immuno-Pédiatrique
CHU - 49933 ANGERS CEDEX 9
N° RPPS 10001478030

Vu, le Président du jury de thèse



Pr R. COUTANT PU-PH
Endocrinologie et Diabétologie Pédiatriques
Pôle Femme Mère Enfant
CHU - 49933 ANGERS CEDEX 9
N° RPPS 10000553452

Vu, le Doyen de la
Faculté de Médecine
d'ANGERS




Professeur I. RICHARD

Vu et permis d'imprimer

Evaluation of the efficacy of hydroxychloroquine in immune thrombocytopenia (ITP) affected children

ABSTRACT

AIM: Describe the responses to hydroxychloroquine as second-line treatment in the management of child immune thrombocytopenia (ITP).

METHODS: Retrospective descriptive analysis of a national multicenter cohort, consisting of children under the age of 18 suffering from ITP and treated with hydroxychloroquine between 2002 and 2013. Clinical, biological and therapeutic data as well as the presence of adverse events were collected for each patient. Responses to hydroxychloroquine were described using Kaplan Meier's methods.

RESULTS: 46 children were included in the study of which 6 had acute ITP, 13 persistent ITP, and 27 chronic ITP. The median age at diagnosis was 11.5 years. The response rate (complete response RC or response R) was 30.4% at 6 months, 56.5% at 12 months and 60.8% at 24 months. With the introduction of hydroxychloroquine, 100% of children with acute ITP had an R or RC response compared to 61.5% of children with persistent ITP and 44.4% with chronic ITP. Children with Anti-Nuclear Factors or children with positive antiphospholipid antibodies had a higher probability of having a response (R or RC) compared to those with negative antibodies (HR = 1.78 (0,79-4) and HR = 1.32 (0,44-3,9) respectively). 19.6% experienced adverse effects and 8.7% interrupted treatment due to toxicity.

CONCLUSION: Hydroxychloroquine appears to be a good second-line treatment for ITP in children, especially for those with positive autoimmunity markers without lupus. These results should be confirmed with a larger prospective cohort in order to determine national guidelines and harmonize practices between clinicians.

KEY WORDS

Immune Thrombocytopenia (ITP)

Children

Hydroxychloroquine

Anti-Nuclear Factors

Response

Antiphospholipid Antibodies

FORMAT

☐

Memory

☒

Article:

☒

manuscript in preparation

☐

submitted

☐

accepted for publication

☐

published

Advised by: Professeur Isabelle PELLIER

Evaluation de l'efficacité de l'hydroxychloroquine dans les purpuras thrombopéniques immunologiques de l'enfant

RESUME

OBJECTIF: Décrire les réponses observées dans la prise en charge des purpuras thrombopéniques immunologiques de l'enfant (PTI) par de l'hydroxychloroquine comme seconde ligne de traitement.

METHODE: Analyse rétrospective et descriptive d'une cohorte nationale, multicentrique, incluant des enfants âgés de moins de 18 ans, atteints d'un purpura thrombopénique immunologique et traités par hydroxychloroquine entre 2002 et 2013. Les données cliniques, biologiques, thérapeutiques et la présence d'effets indésirables ont été collectées pour chaque patient. Les réponses à l'hydroxychloroquine ont été décrites en utilisant la méthode de Kaplan Meier.

RESULTATS: 46 enfants ont été inclus dont 6 avaient un PTI aigu, 13 un PTI persistant et 27 un PTI chronique. L'âge médian au diagnostic était de 11,5 ans. Le taux de réponse (réponse R ou réponse complète RC) à 6 mois était de 30,4%, à 12 mois de 56,5% et à 24 mois de 60,8%. Tous les enfants (100%) ayant un PTI aigu à l'introduction de l'hydroxychloroquine avaient une réponse R ou RC contre 61,5% des enfants avec PTI persistants et 44,4% avec PTI chroniques. Les enfants ayant des Facteurs Anti-Nucléaires (FAN) ou des anticorps anti-phospholipides (APL) positifs avaient une probabilité plus élevée d'avoir une réponse (R ou RC) que ceux avec anticorps négatifs (respectivement HR= 1,78 (0,79-4) et HR=1,32 (0,44-3,9)). 19,6% ont eu des effets indésirables dont 8,7% ont arrêté le traitement par toxicité.

CONCLUSION: L'hydroxychloroquine semble être un bon traitement de seconde ligne des PTI de l'enfant, notamment pour ceux ayant des marqueurs d'auto-immunité positifs sans lupus. Ces résultats doivent être confirmés au sein d'une plus grande cohorte prospective afin de déterminer des recommandations nationales et d'harmoniser les pratiques des cliniciens.

MOTS-CLES

Purpura Thrombopénique Immunologique Enfant

Hydroxychloroquine

Facteur Anti Nucléaire (FAN)

Réponse

Anticorps Anti Phospholipides (APL)

FORMAT

☐ Mémoire

☒ **Article¹** : ☒ à soumettre ☐ soumis ☐ accepté pour publication ☐ publié
suivi par : Professeur Isabelle PELLIER

¹ statut au moment de la soutenance

