

Méthodologie Générale

Etude prospective multicentrique randomisée ouverte, évaluant l'efficacité et la tolérance de la Dapsone comme traitement de 2ème ligne du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte – Etude DAPS-ITP

- **Bras A (Expérimental)** : Prednisone 1mg/Kg pendant 2 semaines, puis décroissance de dose sur 1 semaine + Disulone 1cp 100mg/J pendant 52 semaines.

- **Bras B (Contrôle)** : Prednisone 1mg/Kg pendant 2 semaines puis décroissance de dose sur 1 semaine et suivi sans traitement.

- Nombre de patients: **216 (108 par bras)**
- Durée d'inclusion : **30 mois**
- Durée de suivi : **12 mois**
- Durée de l'étude: **42 mois**
- Nombre de centre : **33**

Objectif Principal

- Démontrer l'efficacité de la Dapsone en terme de réponse globale comme traitement de 2e ligne chez les patients adultes atteints d'un PTI nouvellement diagnostiqué, persistant ou chronique ayant répondu au moins partiellement à un traitement de 1ère ligne puis rechuté.

Objectifs Secondaires

- Etudier la tolérance de la Dapsone au cours de la recherche et en particulier les risques de réactions cutanées
- Analyse de la réponse globale dans les 2 bras de traitement à 24 semaines
- Taux de réponse globale et d'échec dans les 2 bras de traitement à S24 et S52
- Etudier le temps d'échec du traitement dans les deux bras
- Etude des mécanismes d'action de la Dapsone dans le PTI chez un sous-groupe de patient

Population de l'Etude

- Adulte avec un PTI nouvellement diagnostiqué, persistant ou chronique.

Critères d'Inclusion

- Age \geq 18 ans
- Diagnostic de **PTI primaire** conformément aux définitions internationales en vigueur
- **Réponse antérieure transitoire à un traitement par corticoïdes \pm immunoglobulines intraveineuses** définie par une augmentation des plaquettes au-dessus de 30 Giga/L avec au moins un doublement du taux avant traitement.
- **Plaquettes $<$ 50 G/L le jour de l'inclusion** avec au moins un taux \leq 30 G/L dans les 2 semaines précédant l'inclusion ou $<$ 50 G/L à tout moment chez les patients nécessitant un traitement (sujet âgé et/ou avec comorbidités)
- Myélogramme normal pour tous les patients âgés de 60 ans et plus
- Test de grossesse négatif
- Consentement éclairé
- Affiliation à la sécurité sociale française

Critères de Non Inclusion

- PTI secondaire.
Les patients avec des anticorps anti-noyaux et/ou anti-phospholipides positifs sans critères de classification pour un Lupus systémique et/ou de syndrome des anti-phospholipides avéré pourront être inclus.
- Taux de plaquettes \geq 50 G/L à l'inclusion
- Syndrome hémorragique cutanéomuqueux marqué défini par un score hémorragique \geq 8 (Khellaf et al)
- Absence de réponse préalable à un traitement de 1ère ligne par corticoïdes \pm IGIV
- Traitement antérieur du PTI autre que des corticoïdes et/ou des IGIV
- Infection sévère active ou antécédent d'infection sévère dans les 4 semaines précédant l'inclusion
- Allergie aux sulfamides
- Déficit en G6PD
- Antécédent de méthémoglobinémie
- Taux d'hémoglobine $<$ 11 g/dL et/ou taux de neutrophiles $<$ 1500/mm³ à l'inclusion
- Antécédent d'anémie hémolytique auto-immune (syndrome d'Evans) ou anémie hémolytique constitutionnelle

- Insuffisance rénale et/ou hépatique (créatinine et/ou ALAT/ASAT $>$ 2 fois la limite normale supérieure)
- Patient HCV Ac, HIV Ac, HBs Ag séropositif
- Maladie associée justifiant la prise d'anticoagulant à dose efficace.
- Grossesse en cours ou allaitement

Déclaration des EIGs/ EI

Tout EIG est à déclarer sans délai par l'investigateur au promoteur. L'EIG doit être imprimé via Cleanweb, complété et faxé au **DRCD (à l'attention d'Agnès Dorion) au 01 44 84 17 99.** Les EIs sont uniquement à reporter sur l'e-CRF

EIG à déclarer au promoteur :

- Décès ; Mise en jeu du pronostic vital ; Nécessite ou prolonge l'hospitalisation ; Entraîne une invalidité ou une incapacité importante ou durable ; Entraîne une anomalie ou malformation congénitale : **EIG**
- Tout événement indésirable jugé grave par l'investigateur : **EIG**
- Grossesse et Allaitement : **EIG**
- Anémie Hémolytique légère (baisse du taux d'Hb d'au moins 1.5g/dl du taux de base) mais Hb $>$ 10g/dl : **EIG**
- Eruption cutané : **EIG**
- Méthémoglobinémie légère et asymptomatique (taux Sg entre 8 et 15%) détecté durant le 1^{er} mois de traitement : **EIG**

EIs à notifier sur le e-CRF:

- Hospitalisation pour un PTI et Splénectomie : **EI**
- HTA, Diabète cortico-dépendant ; Hypokaliémie ; Changement d'humeur ; Manie ; Irritabilité ; Anxiété ; Dépression : **EI**

Inclusion des patients

L'inclusion/randomisation se fera en ligne via **CleanWeb** (<https://cleanweb.aphp.fr>)

- Codes d'accès fournis par l'URC
- Un e-mail d'inclusion sera envoyé au coordonnateur de l'essai, à l'investigateur principal du centre inclueur, à l'URC ainsi qu'au chef de projet du DRCD et à l'AGEPS.

Circuit pharmaceutique

- Dispensation du traitement à J0, M3, M5, M9
- Comptage et retour des comprimés restants à M12