

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1603

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE INTERNE

Présentée et soutenue publiquement

par

Marie-Léa PIEL-JULIAN

le 05 octobre 2018

**NUMERATION PLAQUETTAIRE ET AUTRES FACTEURS DE
RISQUE HÉMORRAGIQUE AU DIAGNOSTIC DE PURPURA
THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE DE L'ADULTE**

Directeur de thèse : Dr Guillaume MOULIS

JURY

Monsieur le Professeur Laurent SAILLER

Président

Monsieur le Professeur Daniel ADOUE

Assesseur

Monsieur le Professeur Bernard PAYRASTRE

Assesseur

Monsieur le Docteur Guillaume MOULIS

Assesseur

Monsieur le Docteur Laurent BALARDY

Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2017

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Frank
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTHES Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. GAME Xavier	Urologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. LANGIN Dominique	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne		
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUDA Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe	P.U. - P.H. 2ème classe
---	----------------------------

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologique
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
---------------------------	-------------------

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.
Pr WOISARD Virginie

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emille	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan
Dr LATROUS Leïla

Remerciements

A Monsieur le Professeur Laurent SAILLER

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury.
Nous vous remercions pour votre accompagnement bienveillant au cours de ces dernières années et pour votre engagement dans la formation des internes, tant en cours que quotidiennement au lit du malade. Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de vos attentes.

A Monsieur le Professeur Daniel ADOUE

Nous vous sommes reconnaissants d'avoir accepté de juger ce travail. Votre attention auprès de vos patients et votre immense talent de pédagogue sont un modèle pour nous. Soyez assuré de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Bernard PAYRASTRE

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger cette thèse. Les échanges que nous avons pu avoir sur ce travail ont été riches. Votre expertise a permis d'éclairer d'un regard neuf certaines questions d'hémostase.

A Monsieur le Docteur Laurent BALARDY

Je te suis extrêmement reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail et de ta confiance. Ton œil clinique hors pair et ton humanité sont un enseignement quotidien et une source d'inspiration. Je suis très heureuse de pouvoir continuer à apprendre à tes côtés pendant encore une année.

A Monsieur le Docteur Guillaume MOULIS

Merci de m'avoir confié ce travail, de m'avoir accompagné à chaque étape et pour ta patience. J'ai eu la grande chance et la joie de travailler avec toi pendant six mois, où j'ai redécouvert le compagnonnage médical. Qui a travaillé à tes côtés connaît ton engagement auprès des patients et des équipes, ton excellence et tes exceptionnelles qualités cliniques. Merci pour la lecture des hommes en blanc.

A mes Maîtres et aux différentes équipes soignantes

Au Dr Marie-Noëlle Cufi, vous avez été la première à croire en moi et pour cela je vous en serai toujours reconnaissante. Le lien que vous partagez avec votre équipe soignante et votre engagement pour votre service et la gériatrie en général ont été un modèle et un moteur pour moi. Au Dr Amandine Lefort, qui m'a montrée qu'on pouvait être un excellent médecin et avoir de l'humour à revendre.

Au Professeur Alric, vous nous avez ouvert les portes de la médecine interne. Soyez assuré de notre gratitude et de notre profond respect. Au Dr Mathieu Guivarch, merci de m'avoir initiée à la gastro-entérologie et pour ces visites rythmées par les rires.

Au Dr Karen Delavigne et au Dr Pierre Cougoul. J'ai pu tester pour pour la première fois pendant ce semestre ma seconde spécialité à l'internat : déménageuse professionnelle. Merci à vous, pour votre disponibilité, votre encadrement et votre soutien.

Au Dr Clément Gaudin et au Dr Delphine Brechemier. Merci pour votre accompagnement dans l'oncohématologie et votre bonne humeur.

A toute l'équipe médicale du SMIT, une équipe entière de médecins formidables pour un semestre qui l'a été tout autant. Merci pour votre enseignement, votre patience, y compris au bout du fil, lorsqu'il est 3 heures du matin.

Merci au Pr Cantagrel et au Dr Cécile Luxembourger de m'avoir fait connaître la rhumatologie.

A toute l'équipe du service de neurologie de Montauban, qui a tenté tant bien que mal de m'apprendre à lire les imageries cérébrales. Merci pour nos longues conversations littéraires et politiques.

Au Dr Grégory Pugnet, un grand merci pour ton enseignement quotidien pendant ces quelques mois en hôpital de jour et pour m'avoir donné goût aux consultations. Au Dr Leonardo Astudillo, merci pour ce dernier semestre, j'ai beaucoup appris sur la démarche diagnostique à tes côtés. Au Dr Marie-Françoise Thiercelin-Legrand, merci de m'avoir fait connaître les troubles de l'hémostase et de continuer à m'accompagner vers leur connaissance.

Un immense merci à toutes les équipes soignantes, j'ai tant appris grâce à vous. Une pensée particulière pour les équipes des services du secteur B et de Le Tallec : travailler avec vous est un réel plaisir. Je ressens une volonté commune de donner du soin aux patients, dans toutes les dimensions de ce mot.

A mes co-internes

A Kim, Flore et Maylis, Caroline, Ruben et Numa, David, Marion, Yoann, Gaspard et Orianna, ainsi qu'à Marine. Vous avez marqué les mois passés à vos côtés par vos rires et vos encouragements.

A mes amis

Pauline, ma chère Pauline, merci pour ces années de colocations, et pour celles qui ont suivi. Que de souvenirs... On se souviendra surtout de nos séances de grimpes (ou de petit ninja ?) et des pâtes que l'on ingurgitait au retour. Notre dignité m'oblige à taire sur quoi l'on dansait dans ces moments-là, mais toi-même tu sais. Merci d'être toujours là, pour ta curiosité et ta lumière si vive et si douce. A Jules et à votre bout de chou.

La PAM's family. Je suis heureuse qu'on ne se soit pas lâché depuis ce premier semestre à Pam's-city-beach. Mélodie, merci pour ta précieuse amitié, ton intelligence si fine et ton humour. Et puis il faut le dire : merci de me botter les fesses de temps en temps. Florence, merci pour ton amitié. Ton courage ces

derniers mois m'impressionne. J'espère que l'on continuera à se retrouver et se soutenir lors de nos petites pauses, et promis, ce soir je serai debout après 23 heures.

Lucie, médecin et pirate ! Merci pour ta gaieté, ton écoute, ces discussions sans fin et nos sorties en montagne. Je ne perds pas espoir, on va finir par être potable en ski de rando. A Florent, le premier de mes co internes ! Merci de m'avoir guidée pendant ces premiers mois aux urgences. Tu auras réussi à nous faire chanter des canons et même chanter tout court pendant chacun de nos voyages. Chaque moment partagé avec vous deux est une joie.

Maria Bella, ta présence et ta chaleur sont un réconfort à chaque fois. Benjamin M., j'espère qu'on aura bientôt l'occasion de se revoir dans la Drôme. Sans oublier Chloé, Max, John, Elise, Pierre et Benjamin D.

A Romain et Anne. Merci de la confiance que vous m'avez témoignée en me proposant d'être la marraine de Maëlle. Ce lien entre nous quatre me rend très heureuse. Bienvenue à la petite Lucie !

Morgane, merci de m'avoir fait connaître ta face B : un cœur si entier et généreux. Camille G., merci d'avoir détendu l'atmosphère en médecine interne et d'être toujours partante pour un ciné, une séance de piscine ou de grimpe. Dis, on s'y remet ?

A Edouard, ton franc parler et ton humour piquant. A nos débriefings autour d'une bière et tes conseils de repassage. A Marion et Guillaume, une belle aventure commence avec votre petit Eloan ! A Charlotte, ton esprit d'initiative et ton talent.

A Julie et notre week-end à Venise, en particulier ce repas pris face à la mer au Lido. A Cécile et Camille L. et votre bonne humeur sur nos trajets vers Montauban. Cécile, merci de m'avoir accompagnée lors de ce premier semestre au CHU. Une pensée pour ces fins de journée où l'on s'affalait avec un « j'en ai marre » rituel. Merci pour le courage et la joie que Guillaume et toi partagez.

A Marine, Marie, Magalie, et Angélique. Vous avez réussi à rendre nos sous-colles joyeuses et à transformer cette année de préparation à l'internat en bon souvenir. Sans parler de ce fabuleux voyage au Viêt Nam et de notre bain dans la baie d'Halong. Vous êtes devenues chacune à votre manière mes super-héroïnes, sachez-le.

A la bande de copains de Montpellier. Juliette (aka Bozzilla), Mélicha : merci pour votre amitié, pour ces années de fac', pour cette compréhension d'un regard. Aurélien (M. Pyjama), Mitel, Julie, Ismaël, et Prégash. Je ne compte plus le nombre de cafés pris devant la vieille fac', mais je me souviens avec émotion du dernier café pris ensemble après la thèse d'Auré. La boucle était bouclée.

Jack, on s'est serré les coudes pendant la P1 et les années qui ont suivi. J'espère qu'on trouvera bientôt le temps de partager un moment ensemble à Paris.

A mes amis d'enfance et aux étés ensemble : Isabelle et Cécile, Etienne et Gaby et leurs parents. Serge, je ne sais pas très bien si je dois te remercier pour ce surnom de « Marie-tisane » qui, bien que mérité, me colle décidément à la peau.

A ma famille

A Maman et Michel, merci pour votre soutien sans faille au fil de ces années. Maman, merci pour ton courage, ton dynamisme, et ta tendresse constante. Tu m'as appris à me remonter les manches devant chaque difficulté. Michel, l'homme qui plantait des arbres, au propre comme au figuré. Merci d'être rentré dans nos vies.

A mes grands-parents de cœur, Gaston et Huguette. Vous êtes les racines qui m'ont fait pousser droit.

A ma sœur Bettina, et Kim, ma terreur. Betti, mille fois merci. Tu as toujours été présente à mes côtés et défendue. Merci aussi de me rappeler à l'ordre quand je suis trop sérieuse. Bienvenue Andy et merci de m'avoir fait connaître le Pays Basque. Et bien sûr : merci à Don Papa.

A mon grand frère Cédric, Rozenne et mes neveux adorés, Ewan et Maëlia. Chaque moment passé avec vous m'est précieux. A quand la prochaine virée aux îles Glénan ?

A mes frères, François, Louis, merci pour ces années passées à grandir ensemble.

A mon père, merci de m'avoir appris la rigueur et l'exigence envers soi-même.

A André, mon parrain, et Pascale, sa femme. Je suis heureuse que l'on renoue un lien qui s'était étiré ces dernières années.

Guérir quelquefois, Soulager souvent, Soigner toujours.

Sommaire

1. INTRODUCTION.....	1
1.1. LE PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE	1
1.1.1. Définitions	1
1.1.2. Physiopathologie	1
1.1.3. Epidémiologie.....	2
1.1.4. Grands principes de prise en charge.....	3
1.1.4.1. Bilan au diagnostic de PTI.....	3
1.1.4.2. Indication et objectifs de traitements.....	4
1.1.4.3. Traitements de première ligne	5
1.1.4.4. Traitements de seconde ligne.....	5
1.1.5. Risque hémorragique au cours du PTI.....	6
1.2. JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE	6
1.3. OBJECTIFS	7
2. MATERIEL ET METHODES	8
2.1. SCHEMA DE L'ÉTUDE.....	8
2.2. SOURCE DE LA POPULATION	8
2.3. POPULATION D'ÉTUDE	8
2.4. DONNEES RECUEILLIES.....	9
2.5. CRITERES DE JUGEMENT	9
2.6. ANALYSES STATISTIQUES.....	10
2.7. ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES	10
3. RESULTATS.....	11
3.1. SELECTION DE LA POPULATION	11
3.2. DESCRIPTION DE LA POPULATION.....	11
3.3. MANIFESTATIONS HEMORRAGIQUES SELON LA NUMERATION PLAQUETTAIRE.....	16
3.4. MANIFESTATIONS HEMORRAGIQUES SELON L'ÂGE, LE SEXE, LES COMORBIDITES ET L'EXPOSITION MEDICAMENTEUSE AU DIAGNOSTIC	20
3.5. IDENTIFICATION DES FACTEURS ASSOCIES A UN RISQUE HEMORRAGIQUE.....	22
3.5.1. Saignements de tout type	22
3.5.2. Saignements muqueux.....	22
3.5.3. Saignements graves	22
4. DISCUSSION	25
5. CONCLUSION.....	30

6. . VALORISATION	31
REFERENCES :	32
ANNEXES:.....	36

1. Introduction

1.1. Le purpura thrombopénique immunologique

1.1.1. Définitions

Le Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) est une maladie auto-immune rare de l'adulte et de l'enfant, caractérisée par une thrombopénie isolée. Un groupe de travail international a proposé en 2009 une nouvelle terminologie et de nouvelles définitions pour le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de PTI [1]. Ces propositions ont depuis été largement reprises dans les recommandations nationales [2], américaines [3] et internationales [4], ainsi que dans les études publiées depuis.

Une thrombopénie $< 100 \times 10^9/L$ est désormais le seuil diagnostique adopté dans les recommandations les plus récentes, inférieur au seuil jusque-là retenu de $150 \times 10^9/L$. Ce seuil a été abaissé en raison d'une part de la fréquence des numérations plaquettaires comprises entre 100 et $150 \times 10^9/L$ dans certaines populations et ethnies ainsi que durant la grossesse ; et d'autre part, une étude prospective a montré que dans une population de 191 patients en bonne santé porteurs d'une thrombopénie comprise entre 100 et $150 \times 10^9/L$, la probabilité de développer un PTI (défini par une thrombopénie isolée $< 100 \times 10^9/L$) était de 6,9% à 10 ans (intervalle de confiance à 95% – IC 95% : 4,0%-12,0%) [5].

Le terme de PTI secondaire regroupe les cas de PTI associés à une autre pathologie ou d'origine iatrogène. Le PTI secondaire peut être associé à une hémopathie maligne (surtout lymphoïde), une maladie auto-immune systémique (lupus érythémateux disséminé en premier lieu), une infection virale (Virus de l'Immunodéficience Humaine – VIH, Virus de l'Hépatite B – VHB, Virus de l'Hépatite C – VHC) ou un déficit immunitaire primitif. En l'absence de l'une ou l'autre de ces affections, le PTI est dit primaire. Cette distinction est importante car l'histoire naturelle et les traitements d'un PTI primaire ou secondaire sont différents.

Le diagnostic de PTI est un diagnostic d'exclusion, il repose sur un faisceau d'arguments cliniques ou biologiques. Il n'existe pas à ce jour de test clinique ou biologique suffisamment robuste pour poser le diagnostic avec certitude.

Trois phases sont distinguées au cours de l'évolution du PTI. La première, appelée PTI nouvellement diagnostiqué, inclut les PTI évoluant depuis moins de 3 mois. La seconde phase, appelée PTI persistant, inclut les patients n'atteignant pas une rémission spontanée entre 3 et 12 mois après le début de la maladie. On parle de PTI chronique en cas d'évolution de la maladie depuis plus de 12 mois.

1.1.2. Physiopathologie

La physiopathologie du PTI reste encore incomplètement décrite. Harrington et Hollingsworth ont démontré en 1951 que la thrombopénie était induite par un facteur plasmatique circulant [6]. Ce dernier a été identifié comme étant un auto-anticorps par Schulman *et al.* en 1965 [7]. La plupart de ces auto-anticorps sont dirigés contre les récepteurs de surface GPIIb/IIIa et GPIb/V/IX [8], mais d'autres épitopes membranaires et

cytosoliques peuvent être ciblés [9]. Les plaquettes liées aux auto-anticorps sont ensuite reconnues par le système réticulo-endothélial et détruites, principalement dans la rate [10,11]. De façon intéressante, les auto-anticorps ne sont détectables dans le plasma ou lié aux plaquettes que chez environ 60% des patients [12]. Ceci suggère un autre mécanisme de destruction plaquettaire, non lié aux auto-anticorps. Des lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺ seraient capables de lyser directement les plaquettes in vitro [13]. Ainsi, il existe des arguments pour une action conjointe de l'immunité principalement humorale mais aussi cellulaire dans les mécanismes aboutissants à la destruction plaquettaire périphérique.

Plusieurs mécanismes s'associent pour aboutir à une perte de la tolérance immunitaire et à un maintien de la réponse auto-immune dans le PTI. Les macrophages spléniques, par leur action présentatrice d'antigène, favorisent l'activation de lymphocytes T auto-réactifs. D'autre part, on a observé une polarisation Th1 des lymphocytes T CD4⁺ et une diminution des lymphocytes T régulateurs. Ces phénomènes pourraient aussi participer à l'émergence de lymphocytes T auto-réactifs et ainsi contribuer à l'activation des lymphocytes B [13,14].

Un défaut de production médullaire est aussi responsable de la thrombopénie. Ceci s'explique en partie par une inhibition auto-immune (humorale et cellulaire) des mégacaryocytes [13,14]. Ceux-ci expriment les récepteurs GPIIb/IIIa et GPIb/IX et peuvent aussi être la cible d'auto-anticorps aboutissant à leur apoptose et à un défaut de maturation [15]. A ce mécanisme s'ajoute un défaut de production médullaire par un taux inadapté de thrombopoïétine endogène. La thrombopoïétine (TPO) est le principal facteur de croissance des mégacaryocytes. Elle est produite par le foie. Plusieurs études ont montré un taux de TPO inférieur chez les patients porteurs de PTI à celui mesuré chez les patients ayant une thrombopénie de cause centrale [16,17]. Cette découverte a permis le développement d'une nouvelle classe de traitement : les agonistes du récepteur de la TPO.

La physiopathologie du PTI repose donc, non seulement sur la destruction plaquettaire, mais aussi sur un défaut de mégacaryocytopoïèse et de plaquettogénèse.

1.1.3.Épidémiologie

Deux études épidémiologiques ont évalué l'incidence du PTI à une échelle nationale à partir de base de données médico-administratives. L'incidence globale du PTI était estimée entre 2,9 et 3,9/100 000 personnes-années [18,19]. Il existe deux pics d'incidence : le premier chez l'enfant entre 1 et 5 ans, le second chez l'adulte de plus de 60 ans, atteignant 9/100 000 personnes-années (IC 95% : 8,21-9,95) chez l'homme âgé de plus de 75 ans [19]. Bien qu'il existe une légère prédominance féminine tous âges confondus, le sexe ratio est inversé chez l'enfant et l'adulte âgé de plus de 60 ans [18–20]. La prévalence du PTI a été estimée au Royaume-Uni à partir de la *General Practice Research Database* à 50,3 pour 10⁵ habitants (IC 95% : 48,5-52,1) [21].

Il semble exister des variations saisonnières dans l'incidence du PTI. Dans la cohorte de patients suivis au Centre National de Référence, la proportion de PTI incidents était plus importante au cours des mois de janvier et février qu'au mois d'août [22]. Cette augmentation des PTI incidents était superposable à l'incidence de la

grippe saisonnière. Ces variations étaient particulièrement marquées pour les PTI nouvellement diagnostiqués, suggérant que ces virus pourraient avoir un rôle de facteur déclenchant dans cette population.

Les experts évaluent la proportion de PTI secondaire à environ 20% de l'ensemble des PTI [23]. Ceci a été confirmé par les travaux réalisés sur la base de données de l'assurance maladie française où 18,0% des patients adultes avaient un PTI secondaire (n = 518/2882) [19]. Il s'agissait le plus souvent de cancers (60,6%), essentiellement d'hémopathie maligne (37,8%). Les autres pathologies les plus représentées étaient : les connectivites (13,7%), les syndromes myélodysplasiques (12,9%), et les déficits immunitaires à l'exclusion du VIH (9,5%). Les infections virales chroniques étaient plus rares (5,2%, 1,0% et 0,8% pour le VIH, le VHC et le VHB, respectivement). La fréquence des PTI secondaires augmentait avec l'âge [19].

Chez l'enfant, environ 30% des PTI nouvellement diagnostiqués évoluent vers un PTI persistant ou chronique, contre 60 à 70% chez l'adulte [24,25].

1.1.4. Grands principes de prise en charge

1.1.4.1. Bilan au diagnostic de PTI

En l'absence de test diagnostique fiable, le PTI reste un diagnostic d'élimination. L'interrogatoire, l'examen physique et les examens complémentaires visent à éliminer une autre cause de thrombopénie ou un PTI secondaire (Tableau 1).

Tableau 1. Principaux diagnostics différentiels du PTI, autres causes de thrombopénie et examens paracliniques de première intention [2,4].

Causes	Examens paracliniques
<ul style="list-style-type: none"> Maladie hématologique centrale : myélodysplasie, leucémies et autres hémopathies malignes, aplasie médullaire... 	<ul style="list-style-type: none"> Hémogramme Numération des réticulocytes Myélogramme en cas d'anomalie de l'hémogramme, d'âge > 60 ans ou d'absence de réponse à un traitement de première ligne
<ul style="list-style-type: none"> Thrombopénie et thrombopathie constitutionnelle 	<ul style="list-style-type: none"> Numérations plaquettaires antérieures Hémogramme Frottis sanguin
<ul style="list-style-type: none"> Hypersplénisme 	<ul style="list-style-type: none"> Frottis sanguin Bilan hépatique
<ul style="list-style-type: none"> Coagulation intravasculaire disséminée 	<ul style="list-style-type: none"> TP, TCA, fibrinogène
<ul style="list-style-type: none"> Déficit immunitaire primitif 	<ul style="list-style-type: none"> Hémogramme Electrophorèse des protides sanguins
<ul style="list-style-type: none"> Infections virales chroniques : VIH, VHC, VHB 	<ul style="list-style-type: none"> Sérologies VIH, VHC et VHB
<ul style="list-style-type: none"> Maladies auto-immunes systémiques : lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren... 	<ul style="list-style-type: none"> Anticorps antinucléaires
<ul style="list-style-type: none"> Causes médicamenteuses 	<ul style="list-style-type: none"> Interrogatoire : relever toute prise médicamenteuse, même ponctuelle, dans les 6 dernières semaines

TP : Taux de prothrombine, TCA : temps de céphaline activée, VHB : virus de l'hépatite B, VHC : virus de l'hépatite C, VIH : Virus de l'immunodéficience humaine,

1.1.4.2. Indication et objectifs de traitements

Chez l'adulte, le Protocole National de Diagnostic et de Soins de mai 2017 propose de débiter un traitement spécifique en cas de syndrome hémorragique et/ou de thrombopénie < 30 x 10⁹/L [2]. Il est proposé d'élever ce seuil à 50 x 10⁹/L en cas de comorbidités, de prise concomitante d'antiagrégant plaquettaire ou d'anticoagulant, d'âge > 70 ans, de geste chirurgical ou en fin de grossesse afin de permettre une anesthésie péridurale. Cependant, des variations interindividuelles importantes peuvent exister.

L'objectif thérapeutique principal du PTI est d'obtenir l'arrêt du syndrome hémorragique, puis une numération plaquettaire mettant à l'abri de saignement. Le groupe de travail international a proposé en 2009 de définir une réponse complète par une numération plaquettaire > 100 x 10⁹/L et l'absence de saignement. Une réponse partielle se caractérise par une numération plaquettaire > 30 x 10⁹/L associée à une augmentation des plaquettes d'au moins deux fois par rapport à la numération plaquettaire de base et à l'absence de signes hémorragiques [1].

1.1.4.3. Traitements de première ligne

Le traitement de première ligne du PTI nouvellement diagnostiqué chez l'adulte fait appel aux corticoïdes et aux immunoglobulines intraveineuses (IgIV). La corticothérapie est le traitement de première intention. On utilise habituellement chez l'adulte la prednisone à 1 mg/kg pendant trois semaines, suivie d'une décroissance progressive sur une semaine. La dexaméthasone peut aussi être utilisée à 40 mg/jour pendant 4 jours. Elle permettrait une augmentation rapide de la numération plaquettaire, mais la réponse à 6 mois était similaire entre les deux corticoïdes dans une méta-analyse publiée en 2016 [26]. La méthylprednisolone est utilisée empiriquement en cas de saignement grave mettant en jeu le pronostic vital. Cependant, la corticothérapie ne modifie pas l'histoire naturelle de la maladie et le taux de rechute à l'arrêt du traitement est élevé. Par ailleurs, les effets secondaires sont non négligeables, notamment chez le sujet âgé [27]. Les IgIV sont utilisées en cas de syndrome hémorragique sévère (score de Khellaf > 8) à la dose d'1g/kg à J1, qui peut être répétée à J3 en cas de réponse insuffisante [28]. En cas de traitement mettant en jeu le pronostic vital, il est proposé d'associer la méthylprednisolone, les IgIV et les transfusions plaquettaires itératives. D'autres médicaments peuvent y être associés tels que les alcaloïdes de pervenche et les agonistes du récepteur de la TPO, ainsi que le rituximab cas d'échec des traitements précédents [2].

1.1.4.4. Traitements de seconde ligne

La splénectomie et plusieurs traitements médicamenteux sont disponibles pour le traitement de seconde ligne du PTI. Le choix du traitement prend en compte la durée du PTI, les risques hémorragique, infectieux et thrombotique, les comorbidités, le mode de vie (notamment le type de pratique sportive), les effets secondaires attendus, les coûts et les attentes du patient.

La splénectomie est réservée aux cas de PTI chroniques. En effet il persiste une chance de guérison spontanée avant ces 12 mois d'évolution de la maladie. La réponse attendue après splénectomie est de 70 à 80% [2,3]. Dans l'étude de Vianelli *et al.*, 86% (n=345/405) des patients inclus étaient répondeurs à la splénectomie (dont 66% avec une réponse complète définie par une numération plaquettaire > 150 x 10⁹/L, et 20 % avec une réponse partielle définie par une numération plaquettaire > 50 x 10⁹/L) [29]. Néanmoins, 23% d'entre eux avaient rechuté à 5 ans (suivi médian : 57 mois, extrêmes : 1-498 mois). Les principaux risques liés à ce geste sont d'ordre infectieux et thrombotiques. La splénectomie a longtemps constitué le traitement de référence du PTI chronique, mais la stratégie thérapeutique chez ces patients a été bouleversée par la commercialisation de nouveaux traitements : le rituximab puis les agonistes des récepteurs de la TPO.

Le rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre le CD20 exprimé par les lymphocytes B. En France, le rituximab est utilisé dans le cadre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation dans les cas de PTI réfractaires à la splénectomie ou en cas de contre-indication à celle-ci. Environ 50% des patients répondent initialement [30], mais la réponse à plus long terme semble décevante : de l'ordre de 20 à 30% à 5 ans [31,32]. Le rituximab est associé à un risque infectieux [33], notamment de pneumopathie infectieuse, et

d'hypogammaglobulinémie nécessitant une surveillance annuelle du taux d'immunoglobulines après traitement [2].

Deux agonistes du récepteur de la TPO, le romiplostim et l'eltrombopag, ont une Autorisation de Mise sur le Marché dans l'indication du PTI chronique chez l'adulte, y compris chez le patient non splénectomisé. Leur action repose sur une stimulation de la production plaquettaire contrebalançant la destruction essentiellement périphérique. Plusieurs essais prospectifs, randomisés contre placebo ont montré une réponse chez plus de 70% des patients en échec d'un traitement de première ligne [34–37]. Dû à leur mécanisme d'action, leur effet est le plus souvent suspensif. Cependant, une réponse soutenue à l'arrêt de ces traitements a été observée chez quelques patients [38]. Les agonistes du récepteur de la TPO doivent être évités chez les patients avec des facteurs de risque de thrombose et peuvent être rarement responsables de dépôts réticuliniques médullaires pouvant aller jusqu'à une myélofibrose réversible à l'arrêt du médicament. Du fait de leur efficacité et de leur facilité d'utilisation, ces traitements sont amenés à être de plus en plus utilisés [39]. Cependant, leur sécurité en cas d'exposition très prolongée reste à préciser.

D'autres médicaments ont une place plus marginale dans la stratégie thérapeutique du PTI du fait d'une efficacité plus modeste et d'un délai d'action plus prolongé (danazol, dapsone, immunosuppresseurs, ...).

1.1.5. Risque hémorragique au cours du PTI

La fréquence des manifestations hémorragiques au diagnostic de PTI chez l'adulte est mal connue. Elle varie selon les études entre 50,4% et 69,0% [24,40,41]. Les manifestations hémorragiques au diagnostic sont un facteur prédictif majeur d'hémorragie sévère [42]. Cependant, les saignements graves mettant en jeu le pronostic vital sont des événements rares au cours du PTI. Le registre international mené par l'*Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group* a inclus 340 patients adultes. Parmi eux, 6 (1,8%) ont présenté un saignement intracrânien, 4 (1,2%) une hémorragie digestive, et 9 (2,6%) un saignement des voies urinaires [41]. Une méta-analyse plus récente a estimé le risque d'hémorragie intracrânienne chez l'adulte à 1,4% (IC 95% [0,9-2,1]) [43]. Une augmentation linéaire des saignements digestifs et des saignements du système nerveux central selon l'âge a été observée dans l'étude populationnelle menée sur la base de données de l'assurance maladie en France [19].

Plusieurs études ont rapporté une mortalité augmentée chez les patients atteints de PTI par rapport à la population générale, avec un *hazard ratio* proche de 1,5 [18,44,45]. Les hémorragies sévères sont l'une des principales causes de décès dans l'étude Frederiksen *et al.* avec un *hazard ratio* de 6,2 (IC 95% [2,8-13,5]) [44], comparativement à la population générale.

1.2. Justification de l'étude

Bien que le lien entre thrombopénie et hémorragies soit connu [27,42], l'association entre le degré de thrombopénie et l'apparition de saignements n'est pas clairement établie dans le PTI, en particulier en cas de thrombopénie profonde. Nous l'avons vu plus haut, les recommandations actuelles [2–4] retiennent une

indication thérapeutique lorsque la numération plaquettaire est inférieure à $30 \times 10^9/L$, ou devant l'existence de symptômes hémorragiques. Ce seuil thérapeutique repose sur une étude épidémiologique rétrospective conduite par Cortelazzo *et al.* en 1991 ayant évalué le risque de saignement chez 117 patients atteints de PTI chronique et suivis en médiane 30 mois (de 6 à 76 mois). Dix-huit épisodes hémorragiques majeurs (définis par une hospitalisation ou entraînant une perte d'au moins 2g/dL d'hémoglobine) ont été analysés : 8 au diagnostic et 10 durant le suivi, 14 sont survenus avec des numérations plaquettaires $<20 \times 10^9/L$, 4 entre 20 et $30 \times 10^9/L$, aucune avec des numérations plaquettaires $>30 \times 10^9/L$ [46]. D'où ce seuil de $30 \times 10^9/L$ repris par toutes les recommandations [2–4,25].

Ce seuil plaquettaire fait actuellement débat. Certains auteurs proposent de l'abaisser, jusqu'à $10 \times 10^9/L$ [47]. Cependant, deux études rétrospectives cas-témoins, l'une chez l'enfant et l'autre chez l'adulte, rapportent des cas d'hémorragie intracrânienne survenues avec des numérations plaquettaires supérieures à $30 \times 10^9/L$ [48,49], suggérant que des facteurs de risques individuels pourraient modifier le risque de saignement grave.

De plus, comme nous l'avons vu, certaines recommandations proposent d'élever ce seuil à $50 \times 10^9/L$ en cas de comorbidités, d'âge avancé ou de traitement antithrombotique [2,4]. Nous manquons de données sur ces potentiels facteurs de risque hémorragique. En effet, plusieurs études ont relié l'âge à un risque de saignement grave [19,27,43], mais elles étaient non ou peu ajustées sur les autres facteurs de risques potentiels.

Ainsi, il n'y a pas dans la littérature d'étude évaluant le risque hémorragique dans le PTI de l'adulte selon la numération plaquettaire, ajustée sur les autres potentiels facteurs de risque hémorragique.

1.3.Objectifs

Ainsi, cette étude avait pour objectif d'évaluer le risque hémorragique selon la numération plaquettaire au diagnostic de PTI chez des patients adultes, et d'identifier les différents facteurs de risque de saignement, de saignement muqueux et de saignement grave.

2. Matériel et Méthodes

2.1. Schéma de l'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle transversale.

2.2. Source de la population

La source de la population d'étude était la combinaison de deux registres : le registre CARMEN (Cytopénies Auto-immunes : Registre Midi-PyrénéEN) et le registre du Centre National de Référence (CNR) des cytopénies auto-immunes de l'adulte de l'hôpital Henri Mondor à Créteil.

Le registre CARMEN est une cohorte clinique prospective multicentrique débutée le 1^{er} juin 2013 (NCT02877706). Ce registre vise le suivi exhaustif des cas adultes incidents atteints de PTI dans la région Midi-Pyrénées (environ 3 millions d'habitants) [24,50]. Tous les médecins internistes et hématologues de la région prenant en charge des patients atteints de PTI dans les hôpitaux publics et 3 établissements privés participent à l'étude (22 centres au total). Chaque investigateur inclut les patients avec un nouveau diagnostic de PTI. Les caractéristiques du patient et sa prise en charge sont recueillies prospectivement. Le rythme du suivi n'est pas imposé par l'étude : chaque patient est suivi selon le rythme habituel de ses consultations ou hospitalisations.

Les critères d'inclusions sont les suivants :

- Âge \geq 18 ans,
- Diagnostic de PTI incident (diagnostic $<$ 3 mois) défini selon les recommandations françaises de l'HAS d'octobre 2009 par une thrombopénie $<$ $150 \times 10^9/L$, à l'exclusion des autres causes de thrombopénie [51]
- Patient suivi en région Midi-Pyrénées,
- Non-opposition du patient à la collection des données.

Le registre du CNR de l'hôpital Henri-Mondor est une cohorte clinique incluant les cas incidents de PTI pris en charge dans le service de Médecine Interne de l'hôpital Henri-Mondor depuis le 1^{er} octobre 2015 en utilisant exactement la même méthodologie que le registre CARMEN. Les données sont saisies dans une base de données de structure strictement identique à celle du registre CARMEN. Les deux populations de patients inclus dans l'étude ne se chevauchent pas.

2.3. Population d'étude

La population d'étude était la somme des patients inclus dans le registre CARMEN entre le 1^{er} juin 2013 et le 1^{er} mars 2017 et ceux inclus dans le registre du CNR entre le 1^{er} octobre 2015 et le 1^{er} mars 2017. Les patients avec une thrombopénie $\geq 100 \times 10^9/L$ étaient exclus. En effet, les dernières recommandations

internationales sur le diagnostic du PTI [1] et le nouveau Protocole Nationale de Diagnostic et de Soins (PNDS) de mai 2017 [2] proposent le seuil plaquettaire de $100 \times 10^9/L$ comme seuil diagnostique.

2.4. Données recueillies

Les différentes variables explicatives potentiellement facteurs de risque de saignement utilisées dans la présente étude ont été recueillies au diagnostic de PTI dans les deux registres. Elles comprenaient : (a) les données démographiques (âge et sexe), (b) les antécédents d'ulcère gastroduodéal et la présence d'une symptomatologie digestive de type ulcéreuse, (c) l'hypertension artérielle (définie par tension artérielle $\geq 140/90$ mmHg), (d) l'index de comorbidité de Charlson [52], (e) la présence d'anticorps antinucléaires (ACAN, considérés positifs en cas de titre $>1/160$), (f) le caractère secondaire ou non du PTI, (g) l'exposition aux antiagrégants plaquettaires, aux anticoagulants, aux anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et aux antidépresseurs de type inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS), ainsi que (h) la numération plaquettaire au diagnostic.

Ces variables étaient prises en compte comme suit dans les modèles statistiques : quatre classes d'âge ont été considérées selon les quartiles : âge inférieur à 45 ans, entre 45 et 65 ans, entre 65 et 80 ans, et supérieur à 80 ans. L'indice de comorbidités de Charlson était réparti en quatre catégories : score de 0, 1, 2, et ≥ 3 . Les autres variables qualitatives étaient prises en compte de manière binaire.

A l'exception des AINS, toutes les expositions médicamenteuses étaient définies par une exposition en cours au moment du diagnostic. L'exposition aux AINS, qui peut être ponctuelle, était définie par toute exposition dans les 6 semaines précédant les premiers signes de PTI (symptômes hémorragiques ou thrombopénie).

2.5. Critères de jugement

Les critères de jugement étaient :

- La présence d'un événement hémorragique de tout type : cutané, muqueux, ou viscéral.
- La présence d'une hémorragie muqueuse définie par une épistaxis, une gingivorragie ou des bulles hémorragiques intra-buccales.
- L'existence d'un événement hémorragique grave défini par une hémorragie intracrânienne, une hémorragie digestive ou une hématurie macroscopique. Nous avons inclus l'hématurie macroscopique dans les événements hémorragiques graves car elle est un facteur de risque d'hémorragie intracrânienne chez l'enfant [48].

La survenue de saignement était évaluée au diagnostic, avant toute exposition à des traitements du PTI, afin d'éviter tout biais lié à cette exposition.

2.6. Analyses statistiques

Pour l'analyse descriptive, les variables quantitatives étaient exprimées par une moyenne (\pm écart type) ou par une médiane (\pm intervalle interquartile) selon leur distribution. Les variables qualitatives étaient décrites en termes d'effectifs et de fréquences.

Les fréquences d'évènement hémorragique, de saignement muqueux et d'évènement hémorragique grave ont été présentées en fonction de la numération plaquettaire et des autres covariables.

L'association entre la numération plaquettaire et les trois catégories de saignement a été analysée à l'aide de courbes ROC (*Receiver Operating Characteristic*) avec calcul des aires sous la courbe. Nous avons ensuite calculé l'indice de Youden (sensibilité + spécificité - 1) pour chaque seuil plaquettaire (par intervalle de $5 \times 10^9/L$ jusqu'à $50 \times 10^9/L$). Le meilleur seuil plaquettaire était celui dont l'indice de Youden était le plus proche de la valeur 1.

Enfin, des modèles de régression logistique univariée puis multivariée ont été effectués afin d'identifier les facteurs associés à la survenue de chacun des trois critères de jugement parmi l'ensemble des variables citées. Nous n'avons pas inclus l'antécédent d'ulcère gastroduodéal dans le modèle d'évaluation des facteurs de risque de saignement grave, car seul un patient avait un antécédent d'ulcère gastro-duodéal dans ce sous-groupe.

L'ensemble des PTI primaires et secondaires a été inclus dans l'analyse principale. Des analyses de sensibilités ont été conduites en se restreignant à la population des PTI primaires.

Les calculs ont été réalisés avec le logiciel SASTM version 9.4 (*SAS Institute, Cary, North Carolina, USA*).

2.7. Aspects éthiques et réglementaires

L'étude CARMEN a reçu l'avis favorable du Comité d'Ethique pour la Recherche du CHU de Toulouse (n° 27-0512) ainsi que celui du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS, n° 12.067) et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL, DE-2012-438).

3. Résultats

3.1. Sélection de la population

Entre le 1^{er} juin 2013 et le 1^{er} mars 2017, 292 patients avec un PTI incident ont été inclus dans le registre CARMEN. Cinquante-six patients ont été inclus dans le registre du CNR entre le 1^{er} octobre 2014 et le 1^{er} mars 2017. Huit patients ont été exclus du registre CARMEN, 7 pour refus de participation et 1 pour suivi réalisé à l'extérieur de la région Midi-Pyrénées. Enfin, 38 patients avec une numération plaquettaire au diagnostic $\geq 100 \times 10^9/L$ ont été exclus. Ainsi, la population d'étude comportait 302 patients (Figure 1).

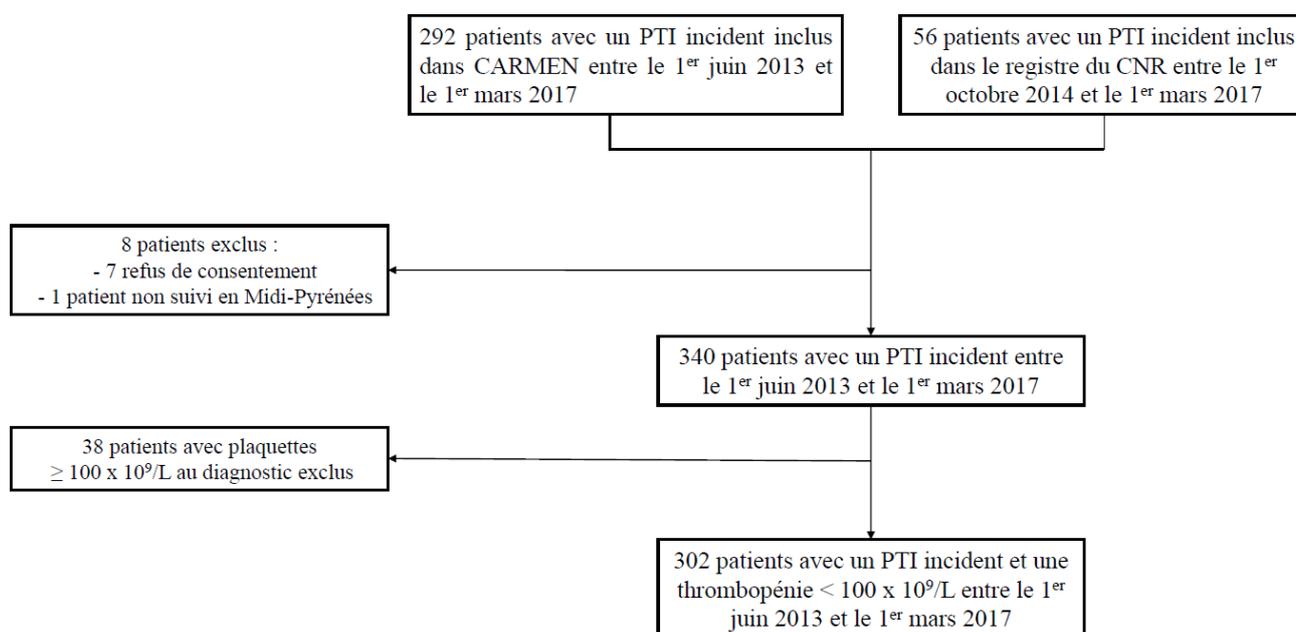


Figure 1. Diagramme de flux illustrant la sélection des patients. Abréviations : CARMEN : Cytopénies Auto-immunes : Registre Midi-pyrénéEN ; CNR : Centre National de Référence français des cytopénies auto-immunes ; PTI : purpura thrombopénique immunologique.

3.2. Description de la population

Les caractéristiques de la population d'étude sont décrites dans le Tableau 2. L'âge médian était de 66 ans. Près de la moitié des patients (49,7%) étaient des femmes ; 46,8% des patients avaient un score de l'index de comorbidité de Charlson ≥ 1 (8,0% avaient un score ≥ 3). Cent dix-sept patients (39,0%) étaient porteurs d'une HTA. Un antécédent d'UGD était noté chez 5 patients (2,0%) et 6 patients (1,7%) rapportaient une symptomatologie digestive ulcéreuse au diagnostic.

Tableau 2. Caractéristiques des patients à inclusion (n=302).

Variabiles	Valeurs
Âge, années, moyenne \pm écart-type / médiane, [Q1-Q3]	62,4 \pm 21,5 / 66 [46-81]
Femmes, n (%)	150 (49,7)
Index de comorbidité de Charlson ^a	
- 0, n (%)	160 (53,2)
- 1, n (%)	67 (22,3)
- 2, n (%)	50 (11,66)
- ≥ 3 , n (%)	24 (8,0)
HTA, n (%) ^b	117 (39,0)
Antécédent d'UGD, n (%)	5 (2,0)
Symptomatologie digestive, n (%)	6 (1,7)
Traitements	
- Antiagrégants plaquettaires, n (%)	59 (19,5)
- Anticoagulants, n (%)	23 (7,6)
- AINS, n (%)	23 (7,6)
- IRS, n (%)	20 (6,6)
ACAN > 1/160, n (%)	92/242 (38,0)
PTI secondaire, n (%)	48 (16,0)
Numération plaquettaire, $\times 10^9/L$, moyenne \pm écart-type / médiane, [Q1-Q3]	29,6 \pm 28,5 / 18 [5-50]
Evènements hémorragiques	
- Tout évènement hémorragique, n (%)	175 (57,9)
- Muqueux, n (%)	91 (30,1)
- Graves ^c , n (%)	20 (6,6)
Score hémorragique de Khellaf, médiane [Q1-Q3]	5 [2-8]

^aUne valeur manquante.

^bDeux valeurs manquantes.

^cDéfini par : hématurie macroscopique, hémorragie digestive, hémorragie intracrânienne.

Abréviations : AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien ; HTA : hypertension artérielle ; IRS : antidépresseur de type inhibiteur de la recapture de la sérotonine ; PTI : purpura thrombopénique immunologique ; UGD : ulcère gastroduodénal.

Concernant les expositions médicamenteuses au diagnostic, 19,5%, 7,6%, 7,6% et 6,6% des patients étaient exposés respectivement à un antiagrégant plaquettaire, un anticoagulant, un AINS et un IRS.

Seize pour cent (n=48) des patients étaient porteurs d'un PTI secondaire (notamment : 8 syndromes myélodysplasiques, 7 hémopathies lymphoïdes et 6 syndromes d'Evans). La présence d'ACAN a été recherchée chez 242 patients, avec un titre $\geq 1/160$ chez 38,0% d'entre eux (n=92).

La numération plaquettaire médiane au diagnostic était de $18 \times 10^9/L$ (Q1-Q3 : 5-50).

Des manifestations hémorragiques au diagnostic ont été observées chez 57,9% des patients (n=175). Un saignement muqueux était présent chez 30,1% des patients (n=91) et 6,6% (n=20) ont présenté une hémorragie grave. Il s'agissait d'un saignement intracrânien dans 4 cas (1,3%), d'une hémorragie digestive dans 8 (2,6%) et d'une hématurie macroscopique dans 9 (3,0%).

Ces saignements graves sont détaillés dans le Tableau 3. Quinze des 20 patients ayant eu un saignement grave au diagnostic étaient des hommes, et 10 avaient plus de 80 ans. Seize avaient des numérations

plaquettaires au diagnostic $< 20 \times 10^9/L$. Dix étaient exposés à un traitement antithrombotique (5 sous antiagrégant plaquettaire, 6 sous anticoagulant) et 3 étaient exposés à un AINS. Onze patients présentaient des saignements muqueux associés. Parmi les 9 patients sans autre symptôme hémorragique, 6 étaient âgés de 85 ans ou plus, dont 5 patients exposés à un antithrombotique. Deux patients plus jeunes étaient porteurs d'une comorbidité à risque hémorragique : un patient de 26 ans porteur d'une rectocolite hémorragique a présenté une hémorragie digestive, et un patient de 39 ans porteur d'un cavernome cérébral a présenté une hémorragie intracrânienne. Deux patients sont décédés des suites de l'hémorragie grave. Le premier patient, une femme âgée de 59 ans, exposée à un AINS, présentait un syndrome d'Evans et est décédé d'une hémorragie intracrânienne sous-arachnoïdienne et intraparenchymateuse. Le second patient, un homme âgé de 86 ans, porteur d'une cardiopathie ischémique et exposé au clopidogrel, est décédé des suites d'une hématurie macroscopique.

Tableau 3. Description des cas incidents de PTI ayant présenté une hémorragie grave au diagnostic.

	Âge (années)	Sexe	Type d'évènement hémorragique	Numération plaquettaire (x 10 ⁹ /L)	Index de Charlson	PTI secondaire	Comorbidité notable	Traitement antithrombotique	AINS	Autres traitements	Décès
1	39	H	Saignement intra crânien	58	0	-	Cavernome cérébral	-	-	-	Non
2	85	F	Saignement intra crânien	28	3	LMMC	AVC, HTA	Aspirine	-	-	Non
3	76	H	Saignement intra crânien Purpura ecchymotique généralisé	14	1	LLC	AVC	-	-	-	Non
4	59	F	Saignement intra crânien Purpura pétéchiol et ecchymotique généralisé Gingivorragies	5	2	Evans	Néoplasie mammaire	-	Ibuprofène	Létrozole	Oui
5	91	H	Hématurie macroscopique	5	0	-	HTA	-	-	-	Non
6	32	F	Hématurie macroscopique	1	0	-	-	-	Diclofénac	-	Non
7	70	H	Hématurie macroscopique Purpura ecchymotique généralisé Gingivorragies ou bulles hémorragiques intra buccales	5	2	-	HTA, diabète, cardiopathie ischémique	Fluindione + aspirine	-	Escitalopram	Non
8	94	F	Hématurie macroscopique	47	1	-	HTA	Clopidogrel	-	-	Non
9	88	H	Hématurie macroscopique Purpura pétéchiol sur 2 sites Gingivorragies ou bulles hémorragiques intra buccales	10	1	-	HTA, AVC	Fluindione	-	-	Non
10	86	H	Hématurie macroscopique Purpura ecchymotique généralisé Gingivorragies ou bulles hémorragiques intra buccales	5	3	-	Cardiopathie ischémique, adénocarcinome prostatique	Clopidogrel	-	-	Oui
11	79	H	Hématurie macroscopique Purpura ecchymotique généralisé Gingivorragies ou bulles hémorragiques intra buccales	8	1	-	Insuffisance cardiaque	Warfarine	-	-	Non

Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral ; HTA : hypertension artérielle ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; LMMC : leucémie myéomonocytaire chronique ; RCH : rectocolite hémorragique ; TVP : thrombose veineuse profonde ; UGD : ulcère gastroduodéal.

Tableau 3 (suite). Description des cas incidents de PTI ayant présenté une hémorragie grave au diagnostic.

	Âge (années)	Sexe	Type d'évènement hémorragique	Numération plaquettaire (x 10 ⁹ /L)	Index de Charlson	PTI secondaire	Comorbidité notable	Traitement antithrombotique	AINS	Autres traitements	Décès
12	42	F	Hématurie macroscopique Purpura ecchymotique généralisé Gingivorragies ou bulles hémorragiques intra buccales	3	0	-	HTA, diabète	-	-	Amoxicilline + acide. clavulanique	Non
13	66	H	Saignement digestif + hématurie macroscopique Purpura pétéchial sur 2 sites Gingivorragies ou bulles hémorragiques intra buccales	3	2	Mélanome	Adénocarcinome prostatique				Non
14	86	H	Saignement digestif	54	1	-	HTA, TVP	Fluindione	-	-	Non
15	92	H	Saignement digestif	14	1	-	Cardiopathie ischémique	Clopidogrel + aspirine	-	Escitalopram Oméprazole	Non
16	26	H	Saignement digestif	16	1	RCH	-	-	-	-	Non
17	80	H	Saignement digestif Epistaxis unilatéral	40	2	-	HTA	Fluindione + Tinzaparine	-	-	Non
18	93	H	Saignement digestif Purpura pétéchial localisé Gingivorragies ou bulles hémorragiques intra buccales	1	2	-	Adénocarcinome prostatique	-	-	Venlafaxine	Non
19	94	H	Saignement digestif	9	1	-	UGD, HTA	Fluindione + enoxaparine	Lansoprazole	-	Non
20	68	H	Saignement digestif Purpura pétéchial localisé Gingivorragies ou bulles hémorragiques intra buccales	1	2	Waldenström	HTA	-	Acide tiaprofénique	-	Non

Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral ; HTA : hypertension artérielle ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; LMMC : leucémie myéломocytaire chronique ; RCH : rectocolite hémorragique ; TVP : thrombose veineuse profonde ; UGD : ulcère gastroduodéal.

3.3. Manifestations hémorragiques selon la numération plaquettaire

Les hémorragies de tout type, muqueuses, et graves survenues au diagnostic sont décrites en fonction de la numération plaquettaire dans la Figure 2.

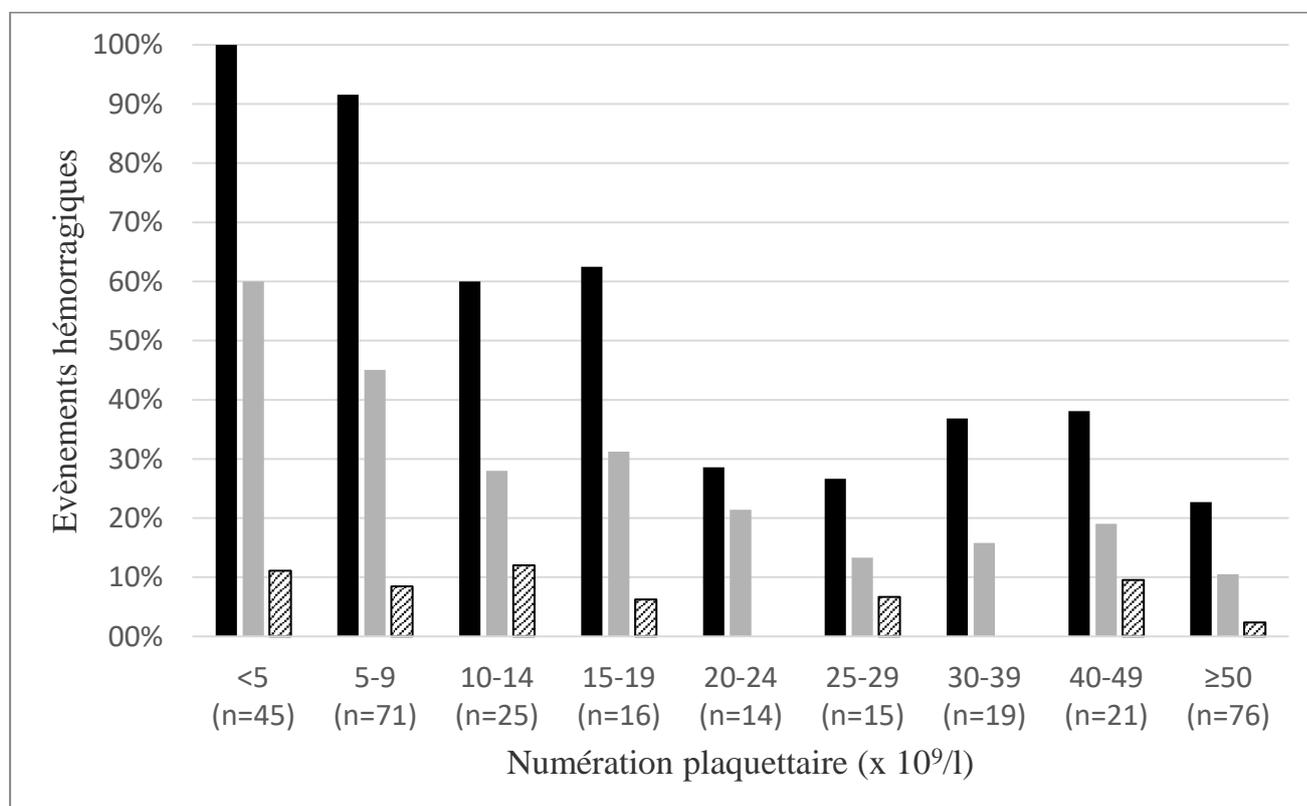


Figure 2. Description des évènements hémorragiques selon la numération plaquettaire au diagnostic. Barres noires : tout symptôme hémorragique ; barres grises : hémorragies muqueuses ; barres hachurées : hémorragies graves.

Les manifestations hémorragiques étaient plus fréquentes en dessous de 20×10^9 plaquettes/L. Elles étaient présentes chez 86,0% (135/157) des patients avec une numération plaquettaire au diagnostic inférieure à 20×10^9 /L, contre 27,6% (40/145) au-dessus de 20×10^9 plaquettes/L. Chez les patients avec une numération plaquettaire $< 10 \times 10^9$ /L au diagnostic, on observait des manifestations hémorragiques chez 94,8% (110/116) d'entre eux.

Les saignements muqueux étaient aussi plus fréquents en dessous de 20×10^9 plaquettes/L. On observait des saignements muqueux chez 45,2% (71/157) des patients avec une numération plaquettaire inférieure à 20×10^9 /L contre 13,8% (20/145) des patients avec une numération plaquettaire supérieure à 20×10^9 /L.

La fréquence des évènements hémorragiques graves variait peu selon la numération plaquettaire. Elle était par exemple de 11,1% (5/45) en dessous de $5 \times 10^9/L$, de 12,0% (3/25) entre 10 et $15 \times 10^9/L$ et de 9,5% (2/21) entre 40 et $50 \times 10^9/L$.

La Figure 3 présente les courbes ROC de l'association entre numération plaquettaire et les trois catégories de saignements. La corrélation était très bonne avec les saignements de tout type (aire sous la courbe : 84,5% [IC 95% : 80,1-89,0]), bonne avec les saignements muqueux (aire sous la courbe : 74,2% [IC 95% : 68,2-80,3]), et mauvaise avec les saignements graves (aire sous la courbe : 63,5% [IC 95% : 51,7-75,2]).

La sensibilité, la spécificité et l'indice de Youden des différents seuils plaquettaires selon les manifestations hémorragiques sont présentés dans le Tableau 4. Concernant les saignements de tout type, l'indice de Youden était le plus haut (0,6) pour le seuil de $20 \times 10^9/L$, avec une sensibilité de 77% et une spécificité de 83%. Il faut noter que l'indice de Youden était > 0.5 pour les seuils plaquettaires compris entre 10 et $25 \times 10^9/L$. Concernant les saignements muqueux, les indices de Youden étaient aussi très proches (entre 0,3 et 0,4) pour les seuils compris entre 10 et $25 \times 10^9/L$. Enfin, concernant les saignements graves, l'indice de Youden était bas quel que soit le seuil plaquettaire.

L'analyse de sensibilité restreinte aux PTI primaires concluait à des résultats similaires (Annexes 1 et 2).

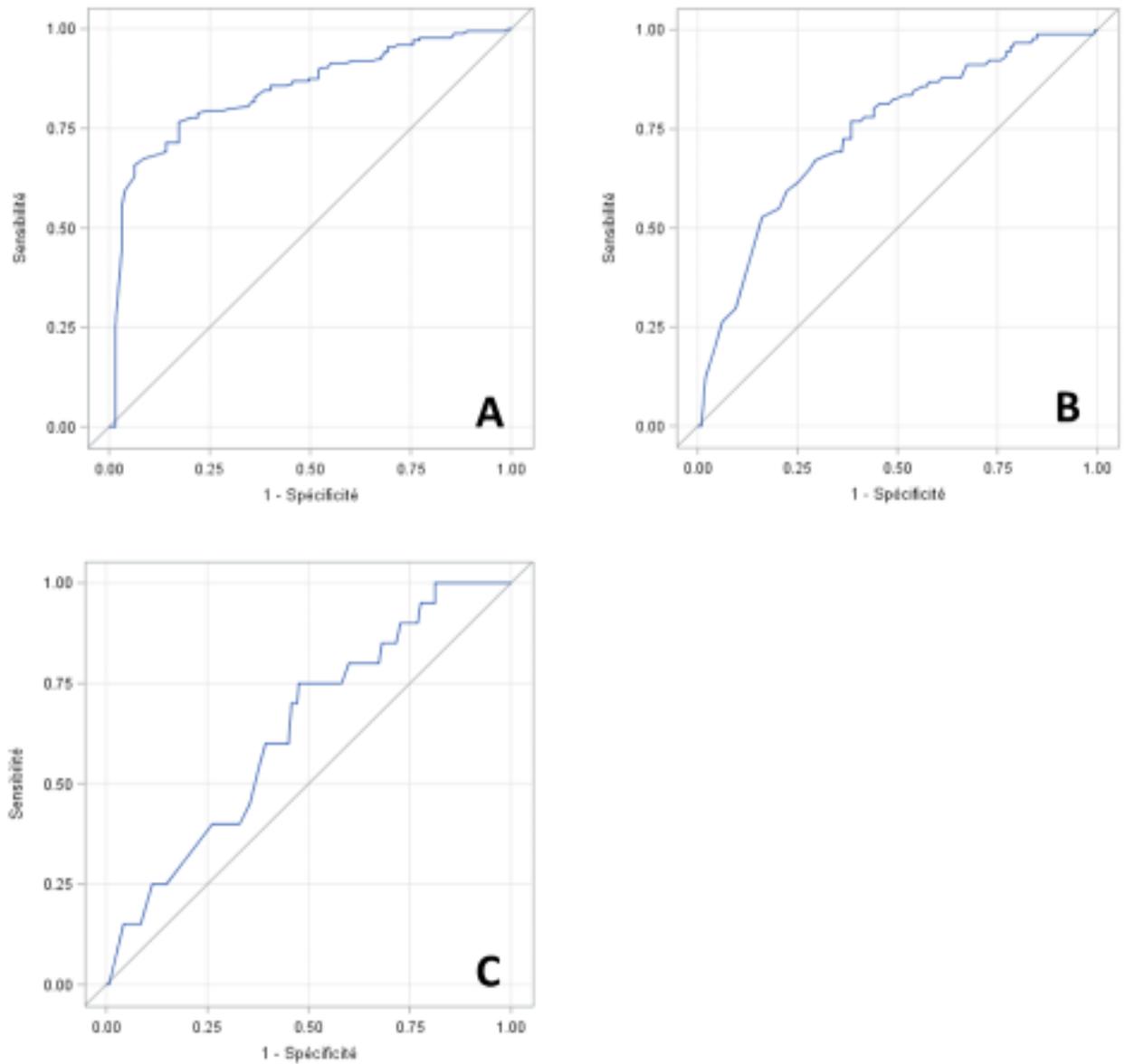


Figure 3. Courbes ROC évaluant l'association entre seuil plaquettaire et saignements de tout type (A), saignements muqueux (B), et saignements graves (C). Les aires sous la courbe pour les saignements de tout type, les saignements muqueux et les saignements graves étaient respectivement de 84,5% [IC 95% : 80,1-89,0], 74,2% [IC 95% : 68,2-80,3] et 63,5% [IC 95% : 51,7-75,2].

Tableau 4. Sensibilité, spécificité et indice de Youden des différents seuils plaquettaires.

Numération plaquettaire	Saignement de tout type			Saignement muqueux			Saignement grave		
	Sté	Spé	Youden	Sté	Spé	Youden	Sté	Spé	Youden
<5 x 10 ⁹ /L	25.7%	98.4%	0.24	29.7%	90.5%	0.20	25.0%	85.1%	0.10
<10 x 10 ⁹ /L	62.8%	93.7%	0.57	64.8%	72.0%	0.37	55.0%	62.1%	0.17
<15 x 10 ⁹ /L	71.4%	85.8%	0.57	72.5%	63.5%	0.36	70.0%	54.2%	0.24
<20 x 10 ⁹ /L	77.1%	81.1%	0.58	78.0%	58.3%	0.36	75.0%	48.9%	0.24
<25 x 10 ⁹ /L	79.4%	73.2%	0.53	81.3%	53.1%	0.34	75.0%	44.0%	0.19
<30 x 10 ⁹ /L	81.7%	64.6%	0.46	83.5%	46.9%	0.30	80.0%	39.0%	0.19
<35 x 10 ⁹ /L	84.6%	61.4%	0.46	85.7%	43.6%	0.29	80.0%	35.8%	0.16
<40 x 10 ⁹ /L	85.6%	55.9%	0.42	86.8%	39.8%	0.27	80.0%	32.6%	0.13
<45 x 10 ⁹ /L	87.4%	50.4%	0.38	87.9%	35.5%	0.23	85.0%	29.4%	0.14
<50 x 10 ⁹ /L	90.3%	45.7%	0.36	91.2%	31.7%	0.23	90.0%	25.9%	0.16

Abréviations : Sté : sensibilité ; Spé : spécificité.

3.4. Manifestations hémorragiques selon l'âge, le sexe, les comorbidités et les expositions médicamenteuses au diagnostic

Les fréquences des différents types d'évènements hémorragiques selon l'âge, le sexe et l'index de comorbidité de Charlson sont décrites dans la Figure 4. La fréquence des évènements hémorragiques était globalement stable selon les différentes classes d'âge. On observait cependant une diminution de la fréquence des saignements de tout type dans la tranche d'âge entre 45 et 65 ans comparativement à la tranche d'âge < 45 ans : 45,2% (33/73) contre 65,3% (49/75). Les saignements graves semblaient plus fréquents après 80 ans qu'avant 45 ans : 11,5% (9/78) contre 6,7% (5/75).

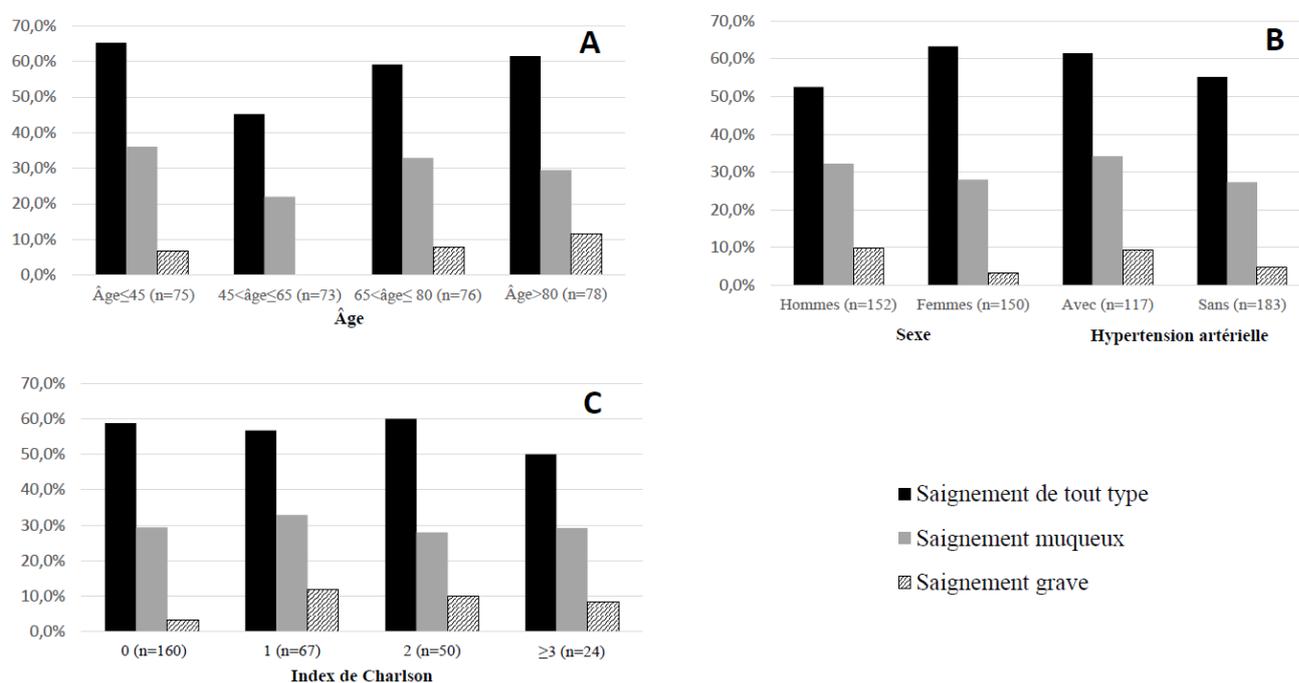


Figure 4. Evènements hémorragiques au diagnostic selon l'âge (A), le sexe (B), la présence d'une HTA ou non (B) et l'index de Charlson (C).

Les évènements hémorragiques de tout type étaient observés chez 63,3% (95/150) des femmes contre 52,6% (80/152) des hommes. A l'inverse, les saignements graves étaient plus fréquents chez les hommes que chez les femmes : 9,9% (15/152) versus 3,3% (5/150).

Les fréquences des évènements hémorragiques de tout type, muqueux et graves ne variaient pas selon présence ou non d'une HTA. Les fréquences des évènements hémorragiques de tout type et muqueux étaient similaires lorsque le score de l'indice de comorbidité de Charlson était ≥ 1 (entre 8,3% et 11,9%) ; en revanche peu d'évènements graves étaient observés en cas de score de l'indice de comorbidité de Charlson nul (3,1%).

Les fréquences des évènements hémorragiques selon les expositions médicamenteuses sont présentées dans la Figure 5. La fréquence des évènements hémorragiques de tout type, muqueux et graves ne variait pas selon l'exposition aux antiagrégants plaquettaires. Les saignements graves étaient plus fréquents chez les patients exposés aux anticoagulants (26,1%) que chez ceux qui ne l'étaient pas (5,0%). Les patients exposés aux AINS ont présenté plus fréquemment un évènement hémorragique de tout type et un saignement muqueux que les patients non exposés (82,6% vs 55,9%). Les patients exposés aux IRS ont présenté plus fréquemment une hémorragie grave (15,0% vs 6,0%).

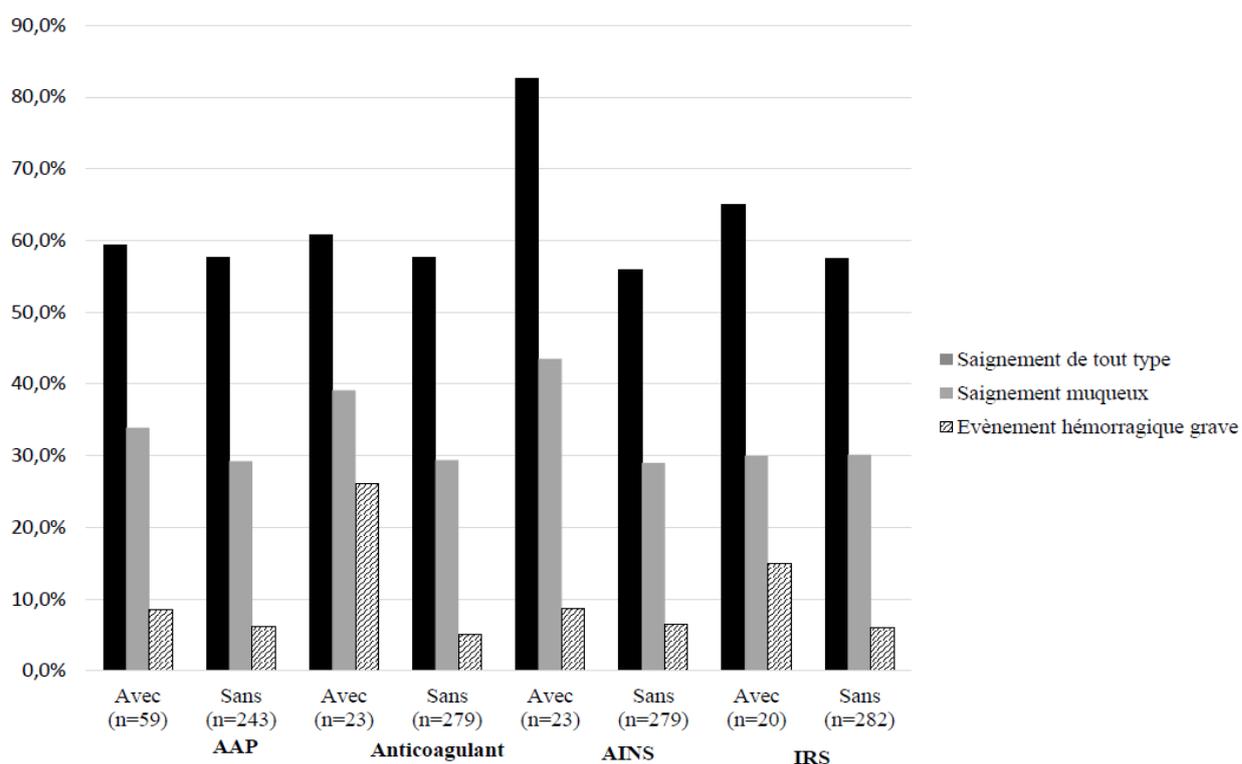


Figure 5. Description des évènements hémorragiques au diagnostic selon l'exposition aux antiagrégants plaquettaires (AAP), anticoagulants, anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) et antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS).

3.5. Identification des facteurs associés à un risque hémorragique

Les seuils plaquettaires utilisés dans les modèles de régression logistique ont été choisis à partir des résultats de la Figure 2. Nous avons utilisé les seuils $< 10 \times 10^9/L$, entre 10 et $19 \times 10^9/L$, et $\geq 20 \times 10^9/L$ pour l'évaluation des saignements de tout type et muqueux. Nous avons conservé uniquement le seuil $< 20 \times 10^9/L$ pour l'évaluation des saignements graves en raison du faible nombre de patients.

3.5.1. Saignements de tout type

Le Tableau 5 présente les résultats des analyses univariées et multivariées des facteurs associés à la survenue d'un événement hémorragique de tout type. En analyse multivariée, une numération plaquettaire inférieure à $10 \times 10^9/L$ vs. $> 20 \times 10^9/L$ au diagnostic était significativement associée à l'apparition d'un événement hémorragique avec un *odds ratio* (OR) de 46,34 [IC 95% : 19,42-110,56]. Cette association était moindre si la numération plaquettaire était entre 10 et $20 \times 10^9/L$ vs. $> 20 \times 10^9/L$, avec un OR de 5,09 [IC 95% : 2,3-11,24]. L'exposition aux AINS était aussi associée à un excès de risque hémorragique : OR : 4,45, [IC 95% : 1,06-18,67]). Le sexe masculin était en revanche un facteur protecteur (OR : 0,39, [IC 95% : 0,2-0,76]). Les résultats étaient similaires dans la population de PTI primaire (résultats non montrés).

3.5.2. Saignements muqueux

En analyse multivariée, seule la numération plaquettaire était significativement associée à un risque de saignements muqueux (Tableau 5). L'OR en cas de numération plaquettaire inférieure à $10 \times 10^9/L$ vs. $> 20 \times 10^9/L$ était de 6,24 [IC 95% : 3,36-11,59], et en cas de numération plaquettaire entre 10 et $20 \times 10^9/L$ vs. $> 20 \times 10^9/L$ de 2,60 [IC 95% : 1,11-6,10]. Les résultats étaient similaires dans la population de PTI primaire (résultats non montrés).

3.5.3. Saignements graves

Les facteurs associés à la survenue de manifestations hémorragiques graves sont décrits dans le Tableau 6. En analyse univariée, une numération plaquettaire $< 20 \times 10^9/L$, un âge > 80 ans, le sexe masculin, un score de l'index de comorbidité de Charlson non nul et l'exposition aux anticoagulants étaient des facteurs de risque d'hémorragie grave. En analyse multivariée, l'exposition aux anticoagulants était le facteur de risque prépondérant de manifestations hémorragiques graves avec un OR de 4,47 [IC 95% : 1,38-14,45]. Les autres facteurs de risque étaient : une numération plaquettaire $< 20 \times 10^9/L$ (OR : 2,82, [IC 95% : 0,96-8,30]), le sexe masculin (OR : 2,31 [IC 95% : 0,79-6,80]) et un score de l'index de comorbidité de Charlson ≥ 1 (OR : 2,20, [IC 95% : 0,72-6,79]). Les résultats étaient similaires dans la population de PTI primaire (résultats non montrés).

Tableau 5. Facteurs associés à un risque de saignement de tout type (n=175) et de saignement muqueux (n=91)

Variables	Saignements de tout type			Saignements muqueux		
	Nombre de patients avec/sans l'évènement	Analyse univariée	Analyse multivariée	Nombre de patients avec/sans l'évènement	Analyse univariée	Analyse multivariée
		OR [IC 95%]	OR [IC 95%]		OR [IC 95%]	OR [IC 95%]
Numération plaquettaire						
≥ 20 x 10 ⁹ /L	40/105	ref	ref	20/125	ref	ref
10-19 x 10 ⁹ /L	25/16	4.10 [1.99-8.47]	5.20 [2.34-11.57]	12/29	2.6 [1.1-5.9]	2.60 [1.10-6.11]
< 10 x 10 ⁹ /L	110/6	48.12 [19.59-118.22]	48.19 [19.97-116.30]	59/57	6.47 [3.56-11.74]	6.33 [3.40-11.80]
Âge						
< 45 ans	49/26	ref	ref	27/48	ref	ref
45-64 ans	33/40	0.44 [0.23-0.85]	0.30 [0.12-0.77]	16/57	0.50 [0.24-1.03]	0.40 [0.17-0.93]
65-79 ans	45/31	0.77 [0.40-1.49]	0.58 [0.21-1.56]	25/51	0.87 [0.45-1.70]	0.49 [0.20-1.20]
≥ 80 ans	48/30	0.85 [0.44-1.64]	0.63 [0.22-1.82]	23/55	0.74 [0.38-1.46]	0.40 [0.15-1.05]
Sexe masculin	80/72	0.64 [0.41-1.02]	0.39 [0.20-0.75]	49/103	1.22 [0.75-2.00]	1.35 [0.76-2.38]
Index de comorbidité de ≥1	80/61	0.92 [0.58-1.46]	0.94 [0.44-1.98]	43/98	1.06 [0.64-1.73]	0.93 [0.49-1.77]
Hypertension artérielle	72/45	1.23 [0.81-2.08]	1.39 [0.67-2.89]	40/77	1.38 [0.84-2.28]	1.70 [0.88-3.28]
PTI secondaire	31/17	1.39 [0.73-2.65]	0.80 [0.32-1.99]	19/29	1.66 [0.87-3.14]	1.37 [0.66-2.82]
Symptomatologie d'UGD	3/3	0.72 [0.14-3.63]	1.70 [0.23-12.26]	2/4	1.16 [0.21-6.46]	2.03 [0.27-15.15]
Exposition aux AINS	19/4	3.75 [1.24-11.29]	4.81 [1.12-20.72]	10/13	1.88 [0.79-4.46]	1.48 [0.56-3.90]
Exposition aux AAP	35/24	1.07 [0.60-1.91]	1.11 [0.46-2.70]	20/39	1.24 [0.68-2.28]	1.33 [0.64-2.76]
Exposition aux anticoagulants	14/9	1.14 [0.48-2.72]	1.27 [0.38-4.29]	9/14	1.55 [0.64-3.71]	1.72 [0.62-4.79]
Exposition aux IRS	13/7	1.38 [0.53-3.55]	1.57 [0.43-5.71]	6/14	0.99 [0.37-2.67]	0.90 [0.27-2.97]

Abréviations : AAP : antiagrégant plaquettaire, AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien, IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine, UGD : ulcère gastroduodéal.

Tableau 6. Facteurs associés à un risque de saignements graves (n=20 patients avec une hémorragie intracrânienne, digestive, ou une hématurie macroscopique).

Variables^a	Nombre de patients avec/sans l'évènement	Analyse univariée OR [95% CI]	Analyse multivariée OR [95% CI]
Numération plaquettaire <20 x 10⁹/L	15/142	2.96 [1.05-8.36]	2.60 [0.86-7.84]
Âge ≥80 ans	9/69	2.53 [1.01-6.35]	1.54 [0.53-4.48]
Sexe masculin	15/137	3.12 [1.12-8.97]	2.50 [0.83-7.57]
Index de comorbidité de Charlson ≥ 1	15/126	3.02 [1.07-8.54]	1.99 [0.60-6.56]
Hypertension artérielle	11/106	2.01 [0.81-5.00]	1.51 [0.54-4.25]
PTI secondaire	5/43	1.85 [0.64-5.36]	1.46 [0.45-4.66]
Exposition aux AINS	2/21	1.38 [0.30-6.36]	1.67 [0.31-8.83]
Exposition aux AAP	5/54	1.40 [0.49-4.04]	0.77 [0.23-2.55]
Exposition aux anticoagulants	6/17	6.68 [2.28-19.57]	4.30 [1.31-14.14]
Exposition aux IRS	3/17	2.75 [0.73-10.32]	1.53 [0.33-7.05]

^a La variable “symptomatologie d’UGD” n’a pas été incluse dans ce modèle car seul un patient avait une symptomatologie évocatrice d’UGD dans ce groupe de saignements sévères.

Abréviations : AAP : antiagrégant plaquettaire, AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien, IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine, UGD : ulcère gastroduodéal.

4. Discussion

Cette étude a été réalisée au sein d'une large cohorte prospective de patients adultes. Les courbes ROC ont montré une bonne corrélation entre numération plaquettaire au diagnostic et la survenue de saignements de tout type et de saignements muqueux, et une moins bonne corrélation entre numération plaquettaire et saignement graves. Une numération plaquettaire $< 20 \times 10^9/L$ et $< 10 \times 10^9/L$ étaient des facteurs de risque indépendants et majeurs de saignements de tout type et muqueux. La prise d'AINS et le sexe féminin étaient associés à la survenue de saignements de tout type. L'exposition aux anticoagulants était le principal facteur de risque de saignements graves. La numération plaquettaire $< 20 \times 10^9/L$, le sexe masculin et la présence de comorbidités semblent aussi associés à la survenue de saignements graves, dans une moindre mesure. On note que chez les patients ayant présenté un saignement grave, 75% d'entre eux étaient des hommes, 50% étaient âgés de plus de 80 ans. Tous avaient une numération plaquettaire $< 20 \times 10^9/L$ et/ou un facteur de risque hémorragique supplémentaire général (prise d'antithrombotique) ou local (cavernome cérébral).

Les caractéristiques cliniques de notre population au diagnostic sont similaires à celles déjà publiées sur les 113 premiers patients inclus dans la cohorte CARMEN [24] et sont un reflet de la pratique clinique : proportion élevée de patients âgés porteurs de comorbidités, et exposition fréquente aux médicaments antithrombotiques. La fréquence des PTI secondaires (16,0%) est légèrement inférieure aux avis d'experts [23]. Les manifestations hémorragiques étaient observées chez 56,0% de nos patients. Ce taux est similaire à celui du registre UK-ITP [40,53]. Cependant, les saignements muqueux étaient plus fréquents dans notre population que dans le registre UK-ITP, mais les hémorragies digestives ainsi que les hématuries macroscopiques étaient moins fréquentes. La fréquence des saignements intracrâniens (1,3%) au diagnostic est supérieure à celle observée en analysant les données de l'assurance maladie française (0,4%) [19].

L'initiation d'un traitement est recommandée en cas de manifestations hémorragiques ou de thrombopénie profonde. Cependant, le seuil de thrombopénie auquel un traitement doit être débuté fait débat. Nous l'avons vu en introduction, la plupart des recommandations actuelles retiennent le seuil de $30 \times 10^9/L$ plaquettes [2–4,25]. L'étude de Cortelazzo *et al.* dont ces recommandations découlent est ancienne et rétrospective. Les patients inclus étaient porteurs de PTI chroniques (durée > 6 mois) avec une grande hétérogénéité de prise en charge thérapeutique. Seulement 18 saignements majeurs (définis par une hospitalisation ou entraînant une perte d'au moins 2g/dL d'hémoglobine) étaient observés, et la majorité d'entre eux survenaient pendant le suivi ($n = 10/18$). Dans notre étude, nous avons évalué la survenue de saignements au diagnostic de PTI afin d'éviter tout biais lié à l'effet hémostatique des traitements (sans nécessairement augmenter la numération plaquettaire). Portielje *et al.* ont rapporté une mortalité augmentée chez les patients avec une thrombopénie chronique inférieure à $30 \times 10^9/L$ par rapport à la population générale avec un risque relatif de 4,2 [IC 95% : 1,7-10,0]. Dans ce travail, le seuil de $30 \times 10^9/L$ était un choix arbitraire et d'autres seuils n'ont pas été testés [45]. Bien que notre

étude montre clairement une augmentation majeure du risque hémorragique et de saignement muqueux lorsque les plaquettes étaient inférieures à 10 et à 20 x 10⁹/L, des saignements notamment muqueux et surtout graves (voir *infra*) pouvaient survenir avec des numérations >30 x 10⁹/L.

Dans notre étude, le seuil plaquettaire le plus discriminant pour la survenue de saignement de tout type était 20 x 10⁹/L. Toutefois, les indices de Youden des seuils compris entre 10 et 25 x 10⁹/L étaient proches pour les trois catégories de saignement. Bien que 80% des patients avec un saignement grave avaient une numération plaquettaire < 20 x 10⁹/L, la corrélation entre numération plaquettaire et saignement grave était mauvaise. En 2013, Zhou *et al.* ont rapporté les résultats d'une étude monocentrique rétrospective incluant 525 patients âgés de 60 ans ou plus en Chine [54]. Ils ont réalisé des courbes ROC évaluant l'association entre numération plaquettaire d'une part et événements hémorragiques de tout type puis saignements graves (définis par saignements muqueux buccaux, hémorragie digestive ou de l'arbre trachéo-bronchique, hématurie, ménorragie et saignement intracrânien) d'autre part. Les seuils plaquettaires les plus discriminants étaient respectivement de 29,5 x 10⁹/L et 21,5 x 10⁹/L, en utilisant la somme de la sensibilité et de la spécificité comme critère. Cependant, les aires sous la courbe montraient une mauvaise corrélation, notamment pour les saignements de tout type. Dans l'étude de Michel *et al.*, la numération plaquettaire basse prise comme variable continue était aussi associée au risque de saignement (pour toute augmentation de 10⁹/L, OR : 0,89 [IC 95% : 0,85-0,94]) en analyse multivariée [27]. Dans nos modèles, la numération plaquettaire au diagnostic n'a pu être prise en compte comme variable continue du fait d'un non-respect de l'hypothèse de linéarité.

En analyse multivariée, une numération plaquettaire < 20 x 10⁹/L était associée à la présence de saignement avec un OR de 5,2, et de saignement muqueux avec un OR de 2,6. Ce risque était supérieur en cas de numération plaquettaire < 10 x 10⁹/L (OR : 46,3 et 6,2, respectivement). En accord avec ces résultats, Lacey et Panner ont montré en 1977 que le risque hémorragique était maximal pour une numération plaquettaire inférieure à < 10 x 10⁹/L dans une population hétérogène de 138 patients avec une thrombopénie de cause variée (sans précision sur le mécanisme) [55]. Une numération < 20 x 10⁹/L était aussi associée à une augmentation du risque de saignement grave (OR 2,6 ; [IC 95% : 0.86-7.84]). De façon intéressante, certaines études ont suggéré que la fonction plaquettaire témoignerait mieux du risque hémorragique, et notamment de saignement grave, que la numération plaquettaire dans le PTI [56]. Deux résultats de notre étude soutiennent cette hypothèse : la faible corrélation entre numération plaquettaire et saignement grave, ainsi que le poids important de l'exposition aux anticoagulants dans la survenue de saignement graves.

Bien que la moitié de notre population soit âgée de plus de 66 ans, notre étude ne permet pas de retenir l'âge comme un facteur de risque de saignement de tout type et muqueux. Cependant, 75% des patients ayant présenté un saignement grave avaient plus de 65 ans, et le risque de saignement grave était augmenté chez les patients âgés de plus de 80 ans en analyse univariée (OR 2,53 [IC95% : 1,01-6,35]). Cette association devenait moins marquée (OR : 1,65 [IC 95% : 0,61-4,43]) après ajustement sur

les autres covariables, et notamment sur l'exposition aux anticoagulants. Nous avons probablement manqué de puissance pour mettre en évidence cette association. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature. Dans l'étude précédemment citée de Cortelazzo *et al*, l'incidence des saignements majeurs (requérant une hospitalisation ou entraînant une perte d'au moins 2g/dL d'hémoglobine) était de 10,4 personnes-années chez les patients âgés de plus de 60 ans contre 0,4 personnes-années chez les patients âgés de moins de 40 ans. Cependant, il s'agissait d'une étude rétrospective non ajustée sur les autres facteurs de risque potentiels de saignement [46]. Michel *et al.* ont rétrospectivement observé des saignements significatifs (définis par : saignements muqueux, hémorragie digestive, saignements gynécologiques et intracrâniens) au diagnostic de PTI chez 49% de 55 patients âgés de plus de 70 ans contre 24% de 97 sujets plus jeunes : OR 3,46 (IC 95% : 1,36-8,78). Dans cette même étude, l'HTA et un score de l'index de comorbidité de Charlson non nul n'étaient pas associés à la survenue de saignement en analyse multivariée, comme dans notre travail. A l'opposé de la nôtre, cette analyse n'était pas ajustée sur les autres facteurs de risque potentiels de saignement, et notamment sur le sexe et l'exposition aux médicaments pouvant favoriser les saignements [27].

Les saignements de tout type au diagnostic ont été observés moins fréquemment chez l'homme que chez la femme dans notre population (OR : 0,39 [IC 95% : 0,20-0,76]). Ceci a été déjà observé par Bizzoni *et al.* qui, parmi 178 patients atteints de PTI âgés de plus de 65 ans, relevaient 52% de saignements chez les femmes contre 27% chez les hommes [57]. De façon intéressante, l'augmentation du risque hémorragique chez la femme a aussi été observée chez les patientes prises en charge pour un syndrome coronarien sans sus-décalage du segment ST [58]. Cette prépondérance féminine des saignements n'est pas expliquée par les saignements génitaux, les ménorragies et métrorragies n'étant pas recueillies dans notre étude, et les patientes dans l'étude de Bizzoni *et al.* étaient probablement ménopausées. Deux études ont montré un défaut d'agrégation plaquettaire en cas d'exposition à de haute dose d'œstrogènes. Dans la première étude, 23 souris traitées par haute dose d'œstradiol (exposition à environ 200 µg/kg/jour, comparable aux concentrations observées lors d'une grossesse) étaient comparées à des souris ovariectomisées ou non [59]. Le temps de saignement était similaire chez les souris non exposées à l'œstradiol (ovariectomisées ou non) tandis qu'il était significativement augmenté chez 14 souris traitées. En comparaison aux souris ovariectomisées, les tests d'agrégation montraient un défaut d'agrégation plaquettaire aux faibles doses de thrombine et d'analogue du thromboxane A2 chez les souris traitées par œstradiol. Les tests se normalisaient en cas d'utilisation de fortes doses de ces réactifs, mais les agrégats formés étaient de petite taille. Les résultats étaient similaires *in vivo* : on observait une réduction de 40% de formation de thrombus carotidien occlusif chez les souris exposées à l'œstradiol par rapport au groupe témoin. La deuxième étude rapporte une diminution de l'adhésion plaquettaire et de la formation de thrombus chez 30 femmes enceintes au 3^e trimestre en comparaison à 30 femmes témoins non enceintes, en condition de taux de cisaillement physiologique dans les artères [60]. Au contraire, les saignements graves au diagnostic étaient observés plus fréquemment chez

l'homme que chez la femme dans notre étude après ajustement sur l'âge, les comorbidités et l'exposition aux anticoagulants. Ce résultat reste à confirmer par des études avec de plus grands effectifs.

L'exposition aux anticoagulants était associée à la présence d'un saignement grave (OR : 4, 5 ; IC 95% : 1,4-14,4). Cette association n'était pas retrouvée dans l'étude cas-témoins de Melboucy *et al.* où l'exposition aux traitements antithrombotiques n'était pas différente entre le groupe des 27 cas de PTI avec hémorragie intracrânienne et le groupe des 54 témoins [49]. Toutefois, cette étude ne se limitait pas aux saignements survenant au diagnostic, et des facteurs de confusion survenus au cours de l'évolution du PTI peuvent expliquer ce résultat : les patients exposés aux anticoagulants ont pu être suivis plus régulièrement et recevoir un traitement du PTI plus intensif.

Au contraire, nous n'avons pas retrouvé d'association entre l'exposition aux antiagrégants plaquettaires et la survenue de saignement, y compris de saignement grave, bien que 19,5% (59 patients) de notre population y étaient exposés. Ceci pourrait être expliqué par une plus haute clairance de l'acide acétylsalicylique fixé sur les plaquettes. La diminution de l'efficacité de l'aspirine en une prise journalière en cas renouvellement plaquettaire accéléré a été démontrée chez les patients avec une thrombocytose essentielle [61]. De plus, l'acide acétylsalicylique est un inhibiteur irréversible de la cyclo-oxygénase 1, avec une demi-vie courte (environ 20 minutes). Le risque hémorragique pourrait être différent avec un anti-agrégant plaquettaire de mécanisme différent tel que le ticagrélor, un inhibiteur réversible du récepteur P2Y12 de longue demi-vie (8,5 heures).

Contrairement aux antiagrégants plaquettaires, la prise d'AINS était associée à une augmentation significative de saignement de tout type. Ceci pourrait s'expliquer par leur pharmacodynamie et leur pharmacocinétique différentes : les AINS se fixent de manière réversible à COX-1 et COX-2 et ont généralement une demi-vie plus longue que l'acide acétylsalicylique [62]. Ils sont donc moins sensibles au renouvellement plaquettaire accéléré. Les AINS n'étaient pas associés à la survenue de saignement muqueux ou sévère. Il est possible que les AINS aient favorisé le syndrome hémorragique et que les patients aient été pris en charge dès les premiers saignements cutanés. D'autre part, nous avons relevé toute prise d'AINS dans les 6 semaines précédant le début des symptômes hémorragiques : on ne peut exclure des PTI médicamenteux induits par les AINS. Enfin, un biais protopathique d'utilisation des AINS face à un syndrome viral ou une infection préalable qui déclencherait un PTI plus brutal et plus symptomatique ne peut être exclu.

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine seraient responsables d'une augmentation du risque hémorragique, y compris d'hémorragie digestive [63,64]. Ceci n'a pas été retrouvé dans notre étude. Cependant, nous manquions peut-être de puissance, puisque seulement 20 patients étaient exposés aux IRS au diagnostic de PTI.

Notre étude a plusieurs limites. Nous ne pouvons assurer l'exhaustivité totale dans les aires géographiques concernées par cette étude. Néanmoins, l'épidémiologie du PTI décrite dans le registre CARMEN est similaire à celle observée à une échelle nationale à partir des données de l'assurance maladie française [19,24]. De plus, les saignements graves étant des événements rares dans le PTI, nous

avons manqué de puissance pour mesurer les facteurs de risque associés à ces derniers. Ces résultats demandent à être confirmés dans une étude avec de plus grands effectifs. D'autre part, des études de sous-groupe seraient aussi utiles, afin par exemple de déterminer les seuils de numération plaquettaire associés à la survenue de saignement chez patients traités par antithrombotiques. Nous n'avons pu réaliser ces analyses, là encore par manque de puissance. Enfin, le risque hémorragique au cours du suivi et en fonction des traitements mis en œuvre mérite d'être exploré.

5. Conclusion

Les numérations plaquettaires inférieures à $10 \times 10^9/L$ et à $20 \times 10^9/L$ étaient des seuils associés de façon majeure à une augmentation du risque de saignements de tout type et de saignement muqueux. D'autres facteurs de risque de saignement ont été mis en évidence : le sexe féminin et l'exposition aux AINS. Ces facteurs devraient être pris en compte afin d'évaluer le risque hémorragique au diagnostic de PTI. L'exposition aux anticoagulants était significativement associée à une augmentation du risque de saignements graves dans notre étude. Une numération plaquettaire $< 20 \times 10^9/L$, le sexe masculin et l'existence de comorbidités sont également des paramètres à considérer pour évaluer le risque de saignement graves au diagnostic de PTI.

6. Valorisation

Cette étude a été présentée :

- en communication orale au 76^{ème} congrès de la Société Nationale Française de Médecine Interne (Paris, 6-8 décembre 2017 : Piel-Julian ML, Mahévas M, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B, Lapeyre-Mestre M, Beyne-Rauzy O, Adoue D, Godeau B, Moulis G. Seuil de numération plaquettaire et autres facteurs de risque hémorragique au diagnostic de thrombopénie immunologique de l'adulte. *Rev Med Interne* 2017;38:A55-6) ;

- en communication affichée au 59^{ème} congrès de l'*American Society of Hematology* (ASH ; Atlanta, USA, 8-12 décembre 2017 : Piel-Julian ML, Mahévas M, Germain J, Languille L, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel C, Arista S, Madaule S, Prudhomme L, Sailler L, Lapeyre-Mestre M, Limal N, Beyne-Rauzy O, Michel M, Adoue D, Godeau B, Moulis G. Risk Factors for Bleeding, Including Platelet Count Threshold, in Newly Diagnosed ITP Patients. *Blood* 2017;130:1041).

Par ailleurs, ce travail est sous presse dans le *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (Piel-Julian ML, Mahévas M, Germain J, Languille L, Comont T, Lapeyre-Mestre M, Payrastre B, Beyne-Rauzy O, Michel M, Godeau B, Adoue D, Moulis G. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2018; doi: 10.1111/jth.14227). Reproduction de l'article en Annexe 3.

Références :

- [1] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386–93.
- [2] Haute Autorité de santé. PNDS. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. 2017. Accessible à : https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2772873. Consulté le 25 juin 2017.
- [3] Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190–207.
- [4] Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168–86.
- [5] Stasi R, Amadori S, Osborn J, Newland AC, Provan D. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *PLoS Med* 2006;3:e24.
- [6] W.J. Harrington, Minnich MS, Hollingsworth JW, Moore CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the Blood of patients With thrombocytopenic Purpura. 1951.
- [7] Shulman NR, Marder VJ, Weinrach RS. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura. Physiologic, serologic and isotopic studies. *Ann N Y Acad Sci* 1965;124:499–542.
- [8] He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR. Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994;83:1024–32.
- [9] Fujisawa K, O'Toole TE, Tani P, Loftus JC, Plow EF, Ginsberg MH, et al. Autoantibodies to the presumptive cytoplasmic domain of platelet glycoprotein IIIa in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991;77:2207–13.
- [10] Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006;133:364–74.
- [11] Heyns A du P, Badenhorst PN, Lötter MG, Pieters H, Wessels P, Kotzé HF. Platelet turnover and kinetics in immune thrombocytopenic purpura: results with autologous ¹¹¹In-labeled platelets and homologous ⁵¹Cr-labeled platelets differ. *Blood* 1986;67:86–92.
- [12] Mcmillan R, Wang L, Tani P. Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J Thromb Haemost* 2003;1:485–91.
- [13] Zufferey A, Kapur R, Semple J. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med* 2017;6(2):16.
- [14] Audia S, Mahévas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 2017;16:620–32.
- [15] Chang M. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood* 2003;102:887–95.
- [16] Kosugi S, Kurata Y, Tomiyama Y, Tahara T, Kato T, Tadokoro S, et al. Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1996;93:704–6.
- [17] Emmons RV, Reid DM, Cohen RL, Meng G, Young NS, Dunbar CE, et al. Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. *Blood* 1996;87:4068–71.
- [18] Schoonen M, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* 2009;145:235–44.
- [19] Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014;124:3308–15.

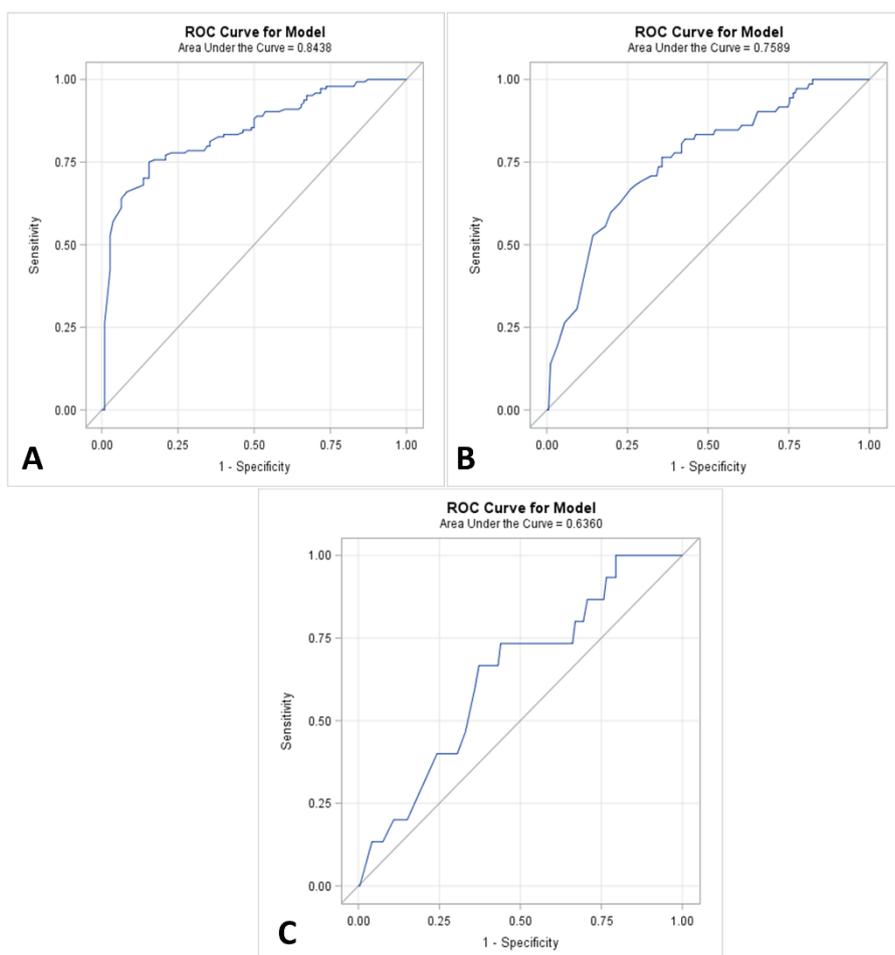
- [20] Frederiksen H, Schmidt K. The Incidence of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults Increases With Age. *Blood* 1999;94:909–13.
- [21] Bennett D, Hodgson ME, Shukla A, Logie JW. Prevalence of diagnosed adult immune thrombocytopenia in the United Kingdom. *Adv Ther* 2011;28:1096–104.
- [22] Moulis G, Guénin S, Limal N, Michel M, Bierling P, Godeau B, et al. Seasonal variations of incident primary immune thrombocytopenia in adults: An ecological study. *Eur J Intern Med* 2017;37:e26–8.
- [23] Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009;113:6511–21.
- [24] Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: clinical epidemiology, exposure to treatments and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort: Epidemiology of newly diagnosed ITP adults. *Am J Hematol* 2017;92:493–500.
- [25] George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3–40.
- [26] Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, Miller MC, Wang G, Noroozi N, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2016;3:e489–96.
- [27] Michel M, Rauzy OB, Thoraval FR, Languille L, Khellaf M, Bierling P, et al. Characteristics and outcome of immune thrombocytopenia in elderly: Results from a single center case-controlled study. *Am J Hematol* 2011;86:980–4.
- [28] Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica* 2005;90:829–32.
- [29] Vianelli N, Galli M, Vivo A de, Intermesoli T, Giannini B, Mazzucconi MG, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica* 2005;90:72–7.
- [30] Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfjord GE, Romdhan NB, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:1653–61.
- [31] Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012;119:5989–95.
- [32] Medeot M, Zaja F, Vianelli N, Battista M, Baccarani M, Patriarca F, et al. Rituximab therapy in adult patients with relapsed or refractory immune thrombocytopenic purpura: long-term follow-up results. *Eur J Haematol* 2008;81:165–9.
- [33] Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Sailler L. Infections in non-splenectomized persistent or chronic primary immune thrombocytopenia adults: risk factors and vaccination effect. *J Thromb Haemost JTH* 2017;15:785–91.
- [34] Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009;113:2161–71.
- [35] Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:395–403.
- [36] Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:641–8.
- [37] Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011;377:393–402.

- [38] Mahévas M, Fain O, Ebbo M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Khellaf M, et al. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. *Br J Haematol* 2014;165:865–9.
- [39] Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L, Sailler L. Exposure to non-corticosteroid treatments in adult primary immune thrombocytopenia before the chronic phase in the era of thrombopoietin receptor agonists in France. A nationwide population-based study. *Autoimmun Rev* 2015;14:168–73.
- [40] Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PRA, Northern Region Haematology Group. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003;122:966–74.
- [41] Kuhne T, Berchtold W, Michaels LA, Wu R, Donato H, Espina B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica* 2011;96:1831–7.
- [42] Vianelli N, Valdrè L, Fiacchini M, de Vivo A, Gugliotta L, Catani L, et al. Long-term follow-up of idiopathic thrombocytopenic purpura in 310 patients. *Haematologica* 2001;86:504–9.
- [43] Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2015;13:457–64.
- [44] Frederiksen H, Maegbaek ML, Nørgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol* 2014;166:260–7.
- [45] Portielje JEA. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:2549–54.
- [46] Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991;77:31–3.
- [47] Cooper N. State of the art - how I manage immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2017;177:39–54.
- [48] Psaila B, Petrovic A, Page LK, Menell J, Schonholz M, Bussel JB. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. *Blood* 2009;114:4777–83.
- [49] Melboucy-Belkhir S, Khellaf M, Augier A, Boubaya M, Levy V, Le Guenno G, et al. Risk factors associated with intracranial hemorrhage in adults with immune thrombocytopenia: A study of 27 cases. *Am J Hematol* 2016;91:E499–501.
- [50] Moulis G, Sailler L, Adoue D, Lapeyre-Mestre M. Pharmacoeconomics of Immune Thrombocytopenia: Protocols of FAITH and CARMEN Studies. *Thérapie* 2014;69:437–48.
- [51] Haute Autorité de Santé. PNDS. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. 2009. Accessible à : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/ald_2_pnds_pti_imune_enft_adulte_web.pdf. Consulté le 20 décembre 2016.
- [52] Charlson M, Pompei P, Ales K, MacKenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-83.
- [53] Doobaree U, Nandigam R, Newland A, Provan D. The United Kingdom immune thrombocytopenia (UK-ITP) registry: preliminary findings on bleeding events experienced by its participants [Abstract]. *Haematologica* 2015;100:303.
- [54] Zhou H, Fu R, Wang H, Zhou F, Li H, Zhou Z, et al. Immune thrombocytopenia in the elderly: clinical course in 525 patients from a single center in China. *Ann Hematol* 2013;92:79–87.
- [55] Lacey JV, Penner JA. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in the adult. *Semin Thromb Hemost* 1977;3:160–74.
- [56] Frelinger AL, Grace RF, Gerrits AJ, Berny-Lang MA, Brown T, Carmichael SL, et al. Platelet function tests, independent of platelet count, are associated with bleeding severity in ITP. *Blood* 2015;126:873–9.

- [57] Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M, Santoro C, Bernasconi S, Chiarotti F, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. *Eur J Haematol* 2006;76:210–6.
- [58] Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009;119:1873–82.
- [59] Valéra M-C, Gratacap M-P, Gourdy P, Lenfant F, Cabou C, Toutain CE, et al. Chronic estradiol treatment reduces platelet responses and protects mice from thromboembolism through the hematopoietic estrogen receptor α . *Blood* 2012;120:1703–12.
- [60] Valéra M-C, Parant O, Cenac C, Arnaud C, Gallini A, Hamdi S, et al. Platelet Adhesion and Thrombus Formation in Whole Blood at Arterial Shear Rate at the End of Pregnancy. *Am J Reprod Immunol N Y N 1989* 2015;74:533–41.
- [61] Dragani A, Pascale S, Recchiuti A, Mattoscio D, Lattanzio S, Petrucci G, et al. The contribution of cyclooxygenase-1 and -2 to persistent thromboxane biosynthesis in aspirin-treated essential thrombocythemia: implications for antiplatelet therapy. *Blood* 2010;115:1054–61.
- [62] Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;3:124.
- [63] Laporte S, Chapelle C, Caillet P, Beyens M-N, Bellet F, Delavenne X, et al. Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: A meta-analysis of observational studies. *Pharmacol Res* 2017;118:19–32.
- [64] Andrade C, Sharma E. Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Abnormal Bleeding. *Psychiatr Clin North Am* 2016;39:413–26.

Annexes :

- **Annexe 1.** Courbe ROC (*Receiver-operating characteristics*) évaluant l'association entre numération plaquettaire et présence de saignement de tout type, de saignement muqueux et de saignements graves au diagnostic de PTI chez les patients porteurs d'un PTI primaire (n=254).
- **Annexe 2.** Sensibilité, spécificité et indice de Youden des différents seuils plaquettaires explorés pour l'association à la présence de saignement de tout type, de saignement muqueux et de saignements graves au diagnostic de PTI dans la population de patients porteur d'un PTI primaire (n=254).
- **Annexe 3 :** Reproduction de l'article correspondant à ce travail, sous presse dans le *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (Piel-Julian ML, Mahévas M, Germain J, Languille L, Comont T, Lapeyre-Mestre M, Payrastre B, Beyne-Rauzy O, Michel M, Godeau B, Adoue D, Moulis G. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2018; doi: 10.1111/jth.14227).



Annexe 1. Courbe ROC (*Receiver-operating characteristics*) évaluant l'association entre numération plaquettaire et présence de saignement de tout type, de saignement muqueux et de saignements graves au diagnostic de PTI chez les patients porteurs d'un PTI primaire (n=254). **A** : Saignement de tout type (aire sous la courbe : 84,4% [IC 95% : 79,6-89,2]). **B** : Saignement muqueux (aire sous la courbe : 75,9% [IC 95% : 69,3-82,4]). **C** : Saignements graves (aire sous la courbe : 63,5% [IC 95% : 49,9-77,3]) chez les patients porteurs d'un PTI primaire (n=254).

Annexe 2. Sensibilité, spécificité et indice de Youden des différents seuils plaquettaires explorés pour l'association à la présence de saignement de tout type, de saignement muqueux et de saignements graves au diagnostic de PTI dans la population de patients porteur d'un PTI primaire (n=254).

Seuils de numération plaquettaire	Tout saignement			Saignement muqueux			Saignement grave		
	Se	Spe	Youden	Se	Spe	Youden	Se	Spe	Youden
<5 x 10 ⁹ /L	26.4%	99.1%	0.25	30.5%	90.7%	0.21	20.0%	84.9%	0.05
<10 x 10 ⁹ /L	61.1%	93.6%	0.55	66.7%	74.2%	0.41	60.0%	64.0%	0.24
<15 x 10 ⁹ /L	70.1%	86.4%	0.56	73.6%	65.4%	0.39	73.3%	56.1%	0.29
<20 x 10 ⁹ /L	75.7%	82.7%	0.58	77.8%	60.4%	0.38	73.3%	51.0%	0.24
<25 x 10 ⁹ /L	77.8%	74.5%	0.52	81.9%	55.5%	0.37	73.3%	46.0%	0.19
<30 x 10 ⁹ /L	79.9%	65.4%	0.45	83.3%	48.9%	0.32	73.3%	40.6%	0.14
<35 x 10 ⁹ /L	82.6%	61.8%	0.44	84.7%	45.0%	0.30	73.3%	37.2%	0.11
<40 x 10 ⁹ /L	83.3%	55.4%	0.39	84.7%	40.6%	0.25	73.3%	33.9%	0.07
<45 x 10 ⁹ /L	85.4%	50.9%	0.36	86.1%	36.8%	0.23	80.0%	31.0%	0.11
<50 x 10 ⁹ /L	88.9%	47.3%	0.36	90.3%	33.5%	0.24	86.7%	27.6%	0.14

Annexe 3 : Reproduction de l'article correspondant à ce travail, sous presse dans le *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (Piel-Julian ML, Mahévas M, Germain J, Languille L, Comont T, Lapeyre-Mestre M, Payrastre B, Beyne-Rauzy O, Michel M, Godeau B, Adoue D, Moulis G. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2018; doi: 10.1111/jth.14227).

TITLE: Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults.

ABSTRACT:

Background: The aim of this cross-sectional study was to assess the risk factors of bleeding in ITP adults, including the determination of platelet count thresholds.

Methods: We selected all newly diagnosed ITP adults included in the CARMEN register and at the French referral center for autoimmune cytopenias. Frequencies of any bleeding, mucosal bleeding and severe bleeding (gastro-intestinal, intracranial or macroscopic hematuria) at ITP onset were assessed. Platelet count thresholds were assessed using receiver-operating characteristics curves. All potential risk factors were included in logistic regression models.

Results: Among the 302 patients, the rates of any, mucosal and severe bleeding were 57.9%, 30.1% and 6.6%, respectively. The best discriminant threshold of platelet count for any bleeding was $20 \times 10^9/L$. In multivariate analysis, factors associated with any bleeding were the platelet count ($<10 \times 10^9/L$ vs. $\geq 20 \times 10^9/L$: OR, 48.2, 95% CI: 20.0-116.3; between 10 and $19 \times 10^9/L$ vs. $\geq 20 \times 10^9/L$: OR, 5.2, 95% CI: 2.3-11.6), female sex (OR, 2.6, 95% CI: 1.3-5.0) and the exposure to NSAIDs (OR, 4.8, 95% CI: 1.1-20.7). A low platelet count was also the main risk factor of mucosal bleeding. Exposure to anticoagulant drugs was associated with severe bleeding (OR, 4.3, 95% CI: 1.3-14.1).

Conclusions: Platelet counts $<20 \times 10^9/L$ and $<10 \times 10^9/L$ were thresholds with major increased risks of any and mucosal bleeding. Platelet count, female sex and exposure to NSAIDs should be considered to assess the risk of any bleeding. Exposure to anticoagulant drugs was a major risk factor for severe bleeding.

KEYWORDS: idiopathic thrombocytopenic purpura; hemorrhage; platelet count; epidemiology; risk factors.

NUMERATION PLAQUETTAIRE ET AUTRES FACTEURS DE RISQUE HÉMORRAGIQUE AU DIAGNOSTIC DE PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE DE L'ADULTE

RESUME EN FRANÇAIS :

Introduction : L'objectif de cette étude transversale était d'évaluer le risque hémorragique selon la numération plaquettaire au diagnostic de PTI chez des patients adultes, et d'en identifier les autres facteurs de risque.

Matériels et Méthode : Nous avons étudié les patients inclus dans le registre CARMEN (Cytopénies Auto-immunes : Registre Midi-PyrénéEN) entre juin 2013 et mars 2017 et dans le registre du Centre National de Référence entre novembre 2015 et mars 2017. Nous avons décrit la fréquence des saignements de tout type, des saignements muqueux et des saignements graves (hémorragie digestive, intracrânienne ou hématurie macroscopique) selon la numération plaquettaire et les autres facteurs de risque potentiels. Les seuils de numération plaquettaire ont été calculés par courbe *Receiver-operating characteristics* et calcul de l'indice de Youden, puis ont été utilisés dans des modèles de régression logistique multivariée.

Résultats : Trois cent deux patients ont été étudiés. Au diagnostic, 57,9% des patients présentaient des manifestations hémorragiques, 30,1% des saignements muqueux et 6,6% des saignements graves (dont 4 hémorragies intracrâniennes). La corrélation avec la numération plaquettaire était excellente pour les saignements de tout type, bonne pour les saignements muqueux et mauvaise pour les saignements graves. En analyse multivariée, les facteurs associés à la survenue de saignement étaient une thrombopénie $< 10 \times 10^9/L$ (vs. $>20 \times 10^9/L$: OR : 46,3, [IC 95% : 19,4-110,6]) et $< 20 \times 10^9/L$ (entre 10 et $19 \times 10^9/L$ vs. $>20 \times 10^9/L$: OR : 5,1 [IC 95% : 2,3-11,2]), le sexe féminin (OR : 2,6, [IC 95% : 1,3-5,0]) et l'exposition aux AINS (OR : 4,4, [IC 95% : 1,1-18,7]). Seule la thrombopénie était associée au risque de saignement muqueux. Enfin, l'exposition aux anticoagulants était le principal facteur de risque de saignement grave (OR : 4,5, [IC 95% : 1,4-14,4]).

Conclusion : Les numérations plaquettaires inférieures à $10 \times 10^9/L$ et à $20 \times 10^9/L$ étaient des seuils associés de façon majeure à une augmentation du risque de saignements de tout type et de saignements muqueux. L'exposition aux anticoagulants était le principal facteur de risque de saignement grave.

TITRE ET RESUME EN ANGLAIS : voir recto de l'avant-dernière page.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine interne

MOTS-CLÉS : Purpura thrombopénique immunologique, facteurs de risque, hémorragie, seuils plaquettaires, épidémiologie.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Dr Guillaume MOULIS