

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2022

2022 TOU3 1576

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Natasha OLLIER

Le 2 Septembre 2022

SEUIL DE NUMÉRATION PLAQUETTAIRE ASSOCIÉ AU
SAIGNEMENT CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS
DE PURPURA THROMBOPÉNIQUE IMMUNOLOGIQUE
TRAITÉS PAR ANTIAGRÉGANT PLAQUETTAIRE

Directeur de thèse : Dr Guillaume MOULIS

JURY

Professeure	Odile RAUZY	Présidente
Professeur	Laurent ALRIC	Assesseur
Professeur	Laurent SAILLER	Assesseur
Docteur	Guillaume MOULIS	Assesseur
Docteur	Pierre COUGOUL	Suppléant

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux
Tableau des personnels HU de médecine
Mars 2022

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCIVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DELUSLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire Associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		

Professeurs Emérites

Professeur ARLET Philippe
 Professeur BOUTAULT Franck
 Professeur CARON Philippe
 Professeur CHAMONTIN Bernard
 Professeur CHAP Hugues
 Professeur GRAND Alain
 Professeur LAGARRIGUE Jacques
 Professeur LAURENT Guy
 Professeur LAZORTHES Yves
 Professeur MAGNAVAL Jean-François
 Professeur MARCHOU Bruno
 Professeur PERRET Bertrand
 Professeur RISCHMANN Pascal
 Professeur RIVIERE Daniel
 Professeur ROUGE Daniel

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

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

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. ACCABLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LARRIE Anne	Radiothérapie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. LARRUE Vincent	Neurologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. LEBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MALAVALD Bernard	Urologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. BUJAN Louis (C.E)	Urologie-Andrologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
M. BUJEAU Christophe	Hépatogastro-entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. PAYDUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chir. Orthopédique et Traumatologie	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROUX Frank-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier	Urologie	Mme SOTO-MARTIN Ana-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
P.U. Médecine générale			
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)			

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H. 2ème classe		Professeurs Associés
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile	Professeur Associé de Médecine Générale
M. AU SSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	M. ABITTEBOUL Yves
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique	M. BOYER Pierre
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	M. CHICOULAA Bruno
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence	Mme IRI-DELAHAYE Motoko
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie	M. POUTRAIN Jean-Christophe
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie	M. STILLMUNKES André
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique	
M. COGNARD Christophe	Radiologie	
Mme CORRE Jill	Hématologie	
Mme DALENC Florence	Cancérologie	
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie	Professeur Associé de Bactériologie-Hygiène
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie	Mme MALAUDA Sandra
M. EDUARD Thomas	Pédiatrie	
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale	
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie	
M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique	
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie	
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie	
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail	
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie	
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique	
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction	
M. LOPEZ Raphael	Anatomie	
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	
M. MARTIN-BONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales	
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie	
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie	
M. MEYER Nicolas	Dermatologie	
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire	
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie	
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive	
M. PUGNET Grégory	Médecine interne	
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie	
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie	
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire	
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale	
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie	
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie	
M. TACK Ivan	Physiologie	
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie	
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie	
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie	
M. YSEBAERT Loïc	Hématologie	
 P.U. Médecine générale		
M. MESTHÉ Pierre		
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve		

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSSEL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GU'YONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie	M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biophysique	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSANG Sophie	Parasitologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie	Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PERROT Aurore	Hématologie
Mme DE GUSEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TAFANI Jean-André	Biophysique
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme FREYENS Anne
Mme LATROUS Leila
M. FIPONNIER David
Mme PUECH Marielle

REMERCIEMENTS

Je tenais tout d'abord à remercier mes parents sans qui rien de tout cela n'aurait été possible : merci de m'avoir soutenue, depuis toujours.

Je remercie ensuite mon frère et ma sœur, pour me supporter depuis toutes ces années.

Merci à tout le reste de ma famille.

Merci à Sébastien et à sa famille.

Merci à mes co-externes de Clermont-Ferrand, un peu éparpillés désormais sur la France entière et ailleurs, avec qui j'ai commencé à découvrir la médecine.

Merci aux « Pouletos » pour avoir fait de ma 1^{ère} année d'internat à Toulouse une année inoubliable.

Merci à mes co-internes, compagnons de galère.

Merci aux différents chefs de clinique que j'ai pu rencontrer durant mon cursus et qui m'ont donné l'envie de poursuivre dans cette voie parfois si ardue de la médecine.

Merci également aux différentes équipes paramédicales que j'ai été amenée à côtoyer, qui m'ont fait apprécier le travail d'équipe.

Merci à Guillaume pour m'avoir proposé ce sujet de thèse et pour m'avoir soutenue dans des moments difficiles qui m'ont fait douter, merci pour ton humanité.

Merci à Pierre, tu restes un des praticiens qui m'aura le plus inspirée durant mon parcours, j'espère te ressembler.

Merci aux Professeurs Rauzy, Alric et Sailer d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de m'avoir guidée dans l'exercice de la médecine interne.

Merci à tous !

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS :	09
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX :	11
1. INTRODUCTION	12
1.1. Généralités sur le purpura thrombopénique immunologique	12
1.2. Comment poser le diagnostic de PTI	13
1.3. Physiopathologie	14
1.4. Risque hémorragique.....	14
1.5. Prise en charge thérapeutique.....	15
1.5.1. Cible du traitement	15
1.5.2. Cas des patients traités par antiagrégant ou anticoagulant	15
1.5.3. Traitement de première ligne / de l'urgence	16
1.5.4. Traitement de deuxième ligne	16
1.6. Justification de l'étude	18
1.7. Objectifs	18
2. MATÉRIEL ET MÉTHODES	19
2.1. Schéma de l'étude	19
2.2. Source de la population	19
2.3. Population de l'étude.....	19
2.4. Données recueillies	20
2.5. Variable d'intérêt principal	20
2.6. Critères de jugement.....	20
2.7. Analyses statistiques	21
2.8. Aspects éthiques et réglementaires	21
3. RÉSULTATS	22
3.1. Sélection de la population	22
3.2. Patients sous acide acétylsalicylique seul	23

3.2.1. Description de la population	23
3.2.2. Fréquence des saignements par catégories de numération plaquettaire	26
3.2.3. Courbe ROC	27
3.3. Patients sous clopidogrel seul	28
3.3.1. Description de la population	28
3.3.2. Fréquence des saignements par catégories de numération plaquettaire	30
3.4. Patients sous double antiagrégation	31
3.4.1. Description de la population	31
3.4.2. Fréquence des saignements par catégories de numération plaquettaire	33
4. DISCUSSION	34
4.1. Données de la littérature	34
4.2. Forces et limites de l'étude	36
4.2.1. Forces de l'étude	36
4.2.2. Limites de l'étude	36
5. CONCLUSION	37
RÉFÉRENCES :	38
ANNEXES :	42

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AHAI	:	Anémie hémolytique auto-immune
AVC	:	Accident vasculaire cérébral
CARMEN	:	Cytopénies auto-immunes : registre midi-pyrénéen
CMV	:	Cytomégalovirus
DLD	:	Dyslipidémie
DRESS	:	<i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>
EBV	:	<i>Epstein-Bar virus</i>
HTA	:	Hypertension artérielle
IC	:	Intervalle de confiance
IgIV	:	Immunoglobulines intraveineuses
LDH	:	Lactate déshydrogénase
LS	:	Lupus systémique
OR	:	Odds ratio
PTI	:	Purpura thrombopénique immunologique
ROC	:	<i>Receiver operating characteristic</i>
SNC	:	Système nerveux central
TCA	:	Temps de céphaline activée
TP	:	Taux de prothrombine
TPO	:	Thrombopoïétine
VHB	:	Virus de l'hépatite B
VHC	:	Virus de l'hépatite C
VIH	:	Virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Diagramme de flux illustrant la sélection des patients	22
Figure 2 : Description des évènements hémorragiques selon la numération plaquettaire au diagnostic de PTI chez les patients sous acide acétylsalicylique seul.....	26
Figure 3 : Courbe ROC évaluant l'association entre seuil plaquettaire et saignement de tout type au diagnostic chez les patients atteints de PTI nouvellement diagnostiqué et traités par acide acétylsalicylique seul	27
Figure 4 : Description des évènements hémorragiques selon la numération plaquettaire au diagnostic de PTI chez les patients sous clopidogrel seul.....	30
Figure 5 : Description des évènements hémorragiques selon la numération plaquettaire au diagnostic de PTI chez les patients sous bi-antiagrégation plaquettaire	33

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques des patients sous acide acétylsalicylique seul au diagnostic de PTI (n = 108).....	24
Tableau 2 : Description des patients atteints de PTI et exposés à de l'acide acétylsalicylique seul avec une hémorragie grave au diagnostic (n = 4).....	25
Tableau 3 : Caractéristiques des patients sous clopidogrel seul au diagnostic de PTI (n = 20).....	29
Tableau 4 : Caractéristiques des patients sous bi-antiagrégation au diagnostic de PTI (n = 15).....	32

1. INTRODUCTION

1.1. Généralités sur le purpura thrombopénique immunologique

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI), anciennement appelé purpura thrombopénique idiopathique ou auto-immun, et parfois nommé thrombopénie immunologique, fait partie du groupe de maladies nommé cytopénies auto-immunes, au même titre que l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) : il s'agit d'affections dans lesquelles une ou plusieurs catégories des éléments figurés du sang (globules blancs, globules rouges et/ou plaquettes) sont détruits par une réaction auto-immune, essentiellement par l'intermédiaire d'un auto-anticorps [1].

Le PTI se définit par la présence d'une thrombopénie, c'est-à-dire un taux de plaquettes inférieur à 100 G/L, d'origine auto-immune. Le diagnostic de PTI est un diagnostic d'élimination, car il n'est pas possible en pratique courante de mettre en évidence la réaction auto-immune dirigée contre les plaquettes : il convient d'avoir éliminé les autres causes de thrombopénie (par exemple, fausse thrombopénie par agglutinat de plaquettes, insuffisance médullaire, séquestration splénique, mécanisme de consommation, thrombopénie constitutionnelle...) [2].

Il s'agit d'une maladie auto-immune rare, avec une incidence estimée aux alentours de 3/100 000/an chez l'adulte [3-4]. Il existe une prédominance féminine modérée avec un sexe-ratio voisin de 1,3. Le PTI touche toutes les tranches d'âge avec 2 pics d'incidence : le premier chez l'enfant entre 1 et 5 ans, le second chez l'adulte de plus de 60 ans avec des spécificités de prise en charge [4-5]. Il est le plus souvent isolé et qualifié de « primaire » mais il peut être associé dans 15 à 20 % des cas à une affection sous-jacente et il est alors qualifié de « secondaire » [6].

Le terme de secondaire regroupe les cas de PTI associés à une autre pathologie ou d'origine iatrogène [7]. Il peut être associé à une hémopathie maligne (surtout lymphoïde), une maladie auto-immune systémique (lupus systémique – LS, 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 [8].

1.2. Comment poser le diagnostic de PTI

Il n'y a pas de test biologique fiable, sensible et spécifique permettant d'affirmer le diagnostic de PTI. Celui-ci repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques visant à éliminer les autres causes de thrombopénie [9]. L'hémogramme montre une thrombopénie isolée, sans autre anomalie des lignées sanguines. Le frottis sanguin ne retrouve pas de cellules atypiques. Les marqueurs de coagulation (taux de prothrombine – TP, temps de céphaline activée – TCA, fibrinogène) sont normaux. Le myélogramme n'est pas systématique : chez l'adulte, on le réalise selon les recommandations françaises [10] en cas d'âge > 60 ans (non proposé dans les recommandations internationales [11]), d'anomalies sur les autres lignées et/ou le frottis, en cas d'organomégalie, en l'absence de réponse à un traitement de première ligne bien conduit.

Certains examens peuvent se discuter selon le contexte clinique pour éliminer d'autres causes de thrombopénies ou rechercher des causes de PTI secondaire [10] : sérologies virales VIH, VHB et VHC, électrophorèse des protéines sériques ou dosage pondéral des immunoglobulines (pour éliminer un déficit immunitaire), recherche d'anticorps antinucléaires, échographie abdominale avec doppler (pour rechercher une maladie hépatique), sérologies virales de l'Epstein-Barr Virus – EBV, le cytomegalovirus – CMV, le parvovirus B19 en cas de contexte évocateur (par exemple la présence d'un syndrome mononucléosique au frottis sanguin), bilan auto-immun plus complet comprenant anticoagulant circulant, anticorps anticardiolipides et anti-bêta2GP1 (en cas de suspicion de syndrome des antiphospholipides), test de Coombs et étude des paramètres d'hémolyse (lactate déshydrogénase – LDH, bilirubine, haptoglobine, réticulocytes) pour rechercher un syndrome d'Evans...

1.3. Physiopathologie

La physiopathologie du PTI reste encore incomplètement comprise. Le premier mécanisme à avoir été mis en évidence est une destruction périphérique des plaquettes médiée par des auto-anticorps [12-13], principalement dans le système réticulo-endothélial de la rate. Paradoxalement, les auto-anticorps ne sont détectables dans le plasma ou lié aux plaquettes que chez environ 60 % des patients [14]. A ce mécanisme humoral s'ajoute un mécanisme de cytotoxicité médié par des lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺ [15]. De plus, un défaut de production médullaire est aussi responsable de la thrombopénie. Ce défaut de production centrale résulte d'une part d'une inhibition auto-immune (humorale et cellulaire) des mégacaryocytes [15-16] et d'autre part par un taux inadapté de thrombopoïétine endogène [17-18].

1.4. Risque hémorragique

Le principal risque chez les patients atteints de PTI est le risque hémorragique. La fréquence des manifestations hémorragiques au diagnostic de PTI varie selon les études entre 50,4 % et 69,0 % [19-21]. Cependant, les saignements graves mettant en jeu le pronostic vital sont des événements rares au cours du PTI. Une augmentation linéaire des saignements digestifs et des saignements du système nerveux central avec l'âge a été observée dans une étude populationnelle menée dans le système national des données de santé en France [4]. Chez l'adulte, la gravité des saignements est appréciée en France par le score établi par le centre de référence, le score de Khellaf. Ce score est calculé par addition de points attribués aux signes cliniques les plus significatifs de la maladie et permet d'orienter la prise en charge thérapeutique du patient [Annexe 1].

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 [22-23]. Les hémorragies sévères étaient l'une des principales causes de décès dans l'étude Frederiksen *et al.* ayant suivi 221 danois atteints de PTI avec un suivi de 20 ans, avec un *hazard ratio* de 6,2 (IC 95 % [2,8-13,5]), comparativement à la population générale [23].

1.5. Prise en charge thérapeutique

1.5.1. Cible du traitement

Les objectifs du traitement sont d'obtenir une hémostase primaire suffisante pour protéger le patient du risque de saignement. L'indication du traitement dépend du seuil plaquettaire. En général, le traitement n'est pas nécessaire lorsque le nombre de plaquettes est supérieur à 20 G/L dans les dernières recommandations internationales de fin 2019 [11] (seuil à 30 G/L dans les recommandations françaises de 2017 [10]). Cependant, il existe des groupes de patients pour lesquels ce seuil pourrait être rehaussé en raison d'un risque hémorragique de base accru, comme la présence d'un traitement antiagrégant et/ou anticoagulant concomitant ne pouvant pas être interrompu.

Les objectifs du traitement doivent aller au-delà d'éviter les saignements selon les recommandations internationales de 2019 [11] : en effet, le PTI a un retentissement majeur sur la qualité de vie quotidienne des patients qui craignent de saigner, peuvent développer une image corporelle négative devant les pétéchies, les ecchymoses... Des outils d'évaluation ont été développés comme l'IPT-PAQ (*immune thrombocytopenic purpura patient assessment questionnaire*). Il s'agit d'un questionnaire constitué de 10 échelles de qualité de vie et 44 items explorant les conséquences physiques, psychologiques et sur la vie sexuelle du PTI [24]. Il est important également d'éviter ou sinon limiter les effets indésirables des traitements.

1.5.2. Cas des patients traités pas antiagrégant ou anticoagulant

Les recommandations françaises de 2017 [10] recommandent sur avis d'expert un seuil de 50 G/L ; les recommandations internationales de 2019 [11] précisent que le seuil « peut être rehaussé » dans ce cas sans précision de seuil, et les recommandations américaines de 2019 [25] indiquent que des études sont nécessaires dans ce groupe de patients pour déterminer un seuil de numération plaquettaire à viser pour éviter les saignements.

1.5.3. Traitement de première ligne / de l'urgence

Les corticoïdes par voie orale (dexaméthasone 40 mg par jour pendant 4 jours ou bien prednisone à la posologie de 1 mg/kg/jour pendant 2 à 3 semaines) sont le traitement de 1^{ère} ligne. Le score hémorragique de Khellaf permet d'apprécier la sévérité du syndrome hémorragique et d'adjoindre un traitement par immunoglobulines intraveineuses (IgIV) lorsqu'il est supérieur à 8. Les transfusions de plaquettes ne sont indiquées qu'en cas de syndrome hémorragiques grave avec saignement mettant en jeu le pronostic vital [Annexe 2].

1.5.4. Traitement de deuxième ligne

Il existe des rechutes à l'arrêt des corticoïdes : une nouvelle cure de courte durée peut alors être envisagée (surtout si la première a entraîné une réponse prolongée) mais en aucun cas une corticothérapie prolongée est conseillée. En cas de PTI persistant (caractérisé par une évolution de 3 à 12 mois) ou chronique (plus de 12 mois d'évolution), un traitement de seconde ligne doit être envisagé [Annexe 3].

Le danazol est un stéroïde synthétique faiblement androgénique qui à la dose de 200 à 400 mg par jour permet d'obtenir une réponse chez 30 à 50 % des malades [26], réponse qui est dépendante de la poursuite du traitement (plusieurs semaines voire plusieurs mois). L'effet anti-oestrogénique est responsable d'une aménorrhée qui peut être bénéfique dans ce contexte. La principale toxicité est hépatique. Il existe un risque de thrombose. Ce traitement est contre-indiqué en cas de pathologie prostatique.

La dapsonsone est un sulfamide anti-lépreux qui agirait au cours du PTI en partie par l'intermédiaire d'une diversion phagocytaire. La dose habituelle est d'un comprimé à 100 mg/jour. L'efficacité serait de 30 à 50 % des cas avec une réponse souvent retardée de plusieurs semaines [27]. Le principal effet secondaire observé est une hypersensibilité cutanée se manifestant par de la fièvre, une éruption cutanée diffuse et parfois des adénopathies avec un tableau de *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)*. Ce traitement est contre-indiqué en cas de déficit en G6PD et il existe un risque de méthémoglobinémie en cas de surdosage.

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique spécifique pour le CD20 humain, un antigène transmembranaire situé à la surface des lymphocytes pré-B et B matures. L'administration consiste en 2 perfusions intraveineuses à la posologie de 1 g à 14 jours d'intervalle : l'efficacité est immédiate dans 60 % des cas et il existe un taux de réponse d'environ 40 % à 2 ans, 20 % à 5 ans. En cas de rechute après une réponse initiale, le taux de réponse en cas de retraitement est estimé à environ 70 % [28]. En revanche, il existe un risque d'hypogammaglobulinémie avec une majoration du risque infectieux.

Les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO) stimulent les récepteurs de la TPO permettant le développement des mégacaryocytes et l'augmentation de la production de plaquettes. On distingue le romiplostim (NPLATE®) en injection hebdomadaire et l'eltrombopag (REVOLADE®) en comprimé per os. L'efficacité initiale est estimée à environ 70-80 % [29]. Le risque principal est celui de thrombose.

D'autres traitements sont plus rarement utilisés :

- l'azathioprine : c'est un antipurique qui, administré à la posologie de 100 à 150 mg/j, permet d'obtenir une réponse dans environ 50 % des cas après plusieurs mois de traitement, avec un risque de cytopénie, d'hépatite et surtout infectieux [30]

- le mycophénolate de mofétil : l'efficacité et le profil de sécurité sont proches de ceux de l'azathioprine [31] ; il est administré à dose progressivement croissante pour atteindre 1000 mg x 2/jour

- les alcaloïdes de la pervenche : ils sont administrés sur une courte période pour « passer un cap » devant une forme grave résistante, avec un risque de syndrome abdominal douloureux, de neuropathie sensitive et de neutropénie ; on distingue la vincristine (jusqu'à 2 mg/injection en IV) et la vinblastine (0,1 mg/kg/dose en IV) [32]

- le cyclophosphamide : c'est un agent alkylant, administré par voie orale, permettant d'obtenir plus de 60 % de réponses complètes mais avec des effets secondaires sévères (toxicité vésicale, aménorrhée, azoospermie et risque carcinogène) [33]

- la cyclosporine : utilisée à une dose de 2,5 à 3 mg/kg/j, elle est réservée aux PTI réfractaires [34]

1.6. Justification de l'étude

L'incidence du PTI augmentant avec l'âge, une large proportion de patients est porteuse de comorbidités notamment cardio-vasculaire requérant un traitement par antiagrégant plaquettaire. Comme vu plus haut, le seuil de numération plaquettaire à viser chez ces patients est inconnu et les dernières recommandations américaines [25] insistaient sur la nécessité d'études pour le déterminer.

A notre connaissance, il n'y a pas d'étude publiée démontrant que le seuil de $50 \times 10^9/L$ autorise la mise en place d'une anticoagulation ou d'une antiagrégation dans le PTI. Dans un précédent travail [35], l'exposition à une anticoagulation curative était le principal facteur de risque de saignement grave au diagnostic de PTI avec un *odds ratio* (OR) de 4,5, [IC 95% : 1,4-14,4]. En revanche, la prise d'antiagrégant plaquettaire n'était pas associée à la survenue d'évènements hémorragiques bien que 19 % des patients (59/302) y étaient exposés.

A noter que dans cette étude, 86,4 % des patients sous antiagrégant plaquettaire (51 patients) étaient exposés à de l'acide acétylsalicylique. Il est possible que la fixation irréversible de l'acide acétylsalicylique sur sa cible plaquettaire d'une part, et le turn-over accéléré des plaquettes dans le PTI d'autre part [36], explique l'absence de corrélation entre la prise d'acide acétylsalicylique et la survenue de saignement chez les patients atteints de PTI. Ainsi, le risque de saignement, et par conséquent le seuil de numération plaquettaire associé, est peut-être moindre avec l'acide acétylsalicylique qu'avec d'autres antiagrégants plaquettaires chez les patients atteints de PTI.

1.7. Objectifs

Ainsi, cette étude avait pour objectif d'évaluer le risque hémorragique selon la numération plaquettaire au diagnostic de PTI chez des patients adultes exposés à un antiagrégant plaquettaire, selon le type d'antiagrégant plaquettaire.

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 population source de l'étude était le registre CARMEN-France (Cytopénies Auto-immunes : Registre Midi-PyrénéEN-France) : il s'agit d'une cohorte clinique prospective multicentrique débutée le 1^{er} juin 2013. Ce registre vise le suivi exhaustif des cas adultes incidents atteints de PTI dans la région Midi-Pyrénées (environ 3 millions d'habitants). 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). Depuis 2015, ce registre a été progressivement étendu aux centres de références et à la plupart des centres de compétence prenant en charge des patients atteints de PTI en France.

Les caractéristiques des patients inclus et leur 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 internationales par une thrombopénie $<$ $100 \times 10^9/L$, à l'exclusion des autres causes de thrombopénie
- Non-opposition du patient à la collection des données

2.3. Population de l'étude

Nous avons sélectionné les patients exposés aux antiagrégants plaquettaires au diagnostic de PTI, sans anticoagulation associée, inclus dans le registre de CARMEN-France (entre le 1^{er} juin 2013 et le 1^{er} décembre 2021).

2.4. Données recueillies

Les différentes variables recueillies dans le registre CARMEN-France et utilisées dans cette étude étaient : les données démographiques (âge et sexe), les antécédents cardiovasculaires (insuffisance coronarienne, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, anévrisme de l'aorte abdominale, hypertension artérielle, dyslipidémie), le diabète, l'exposition au tabac dans les 3 ans précédant l'inclusion, la numération plaquettaire au diagnostic et les saignements (voir *infra* Critères de jugement).

2.5. Variable d'intérêt principal

La variable d'intérêt principal était la numération plaquettaire, catégorisée par tranches de $10 \times 10^9/L$.

2.6. Critères de jugement

Les critères de jugement étaient :

- La présence d'un évènement hémorragique de tout type : cutané, muqueux ou viscéral.
- La présence d'une hémorragie muqueuse non grave définie par une épistaxis, des gingivorragies, des bulles hémorragiques intra-buccales, des ménorragies, des métrorragies, une hémoptysie, une hématurie sans anémie, un saignement digestif sans anémie
- L'existence d'un évènement hémorragique grave défini par une hémorragie intracrânienne, une hémorragie digestive avec anémie ou une hématurie macroscopique avec anémie

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, puisque le traitement du PTI peut avoir un effet hémostatique et modifier le risque de saignement indépendamment de l'effet sur la numération plaquettaire sanguine.

2.7. Analyses statistiques

Pour l'analyse descriptive, les variables quantitatives étaient exprimées 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 non grave et d'évènement hémorragique grave chez les patients exposés aux antiagrégants plaquettaires ont été présentées en fonction de la numération plaquettaire par tranches de $10^9/L$ jusqu'à $49 \times 10^9/L$ puis $> 50 \times 10^9/L$.

L'association entre la numération plaquettaire et la survenue de saignements a été analysée à l'aide de courbes ROC (*receiver operating characteristic*) avec calcul des aires sous la courbe. Nous avons calculé la sensibilité, la spécificité et l'indice de Youden (sensibilité + spécificité – 1) pour les seuils visuellement le plus discriminant.

Les analyses étaient stratifiées par type d'antiagrégant plaquettaire : acide acétylsalicylique, autre antiagrégant plaquettaire, bi-antiagrégation plaquettaire.

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

2.8. Aspects éthiques et réglementaires

Le registre CARMEN-France (NCT 02877706) a reçu l'avis favorable du Comité d'Éthique 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).

Le présent travail a reçu une autorisation du CHU de Toulouse dans le cadre d'une méthodologie de type MR004, décision RnIPH 2022-12.

3. RÉSULTATS

3.1. Sélection de la population

Entre le 1^{er} juin 2013 et le 1^{er} décembre 2021, 1172 patients ont été inclus dans le registre CARMEN-France. Nous avons ensuite exclu les patients non exposés à un ou plusieurs antiagrégants plaquettaire au moment du diagnostic (n = 1029). Ainsi, la population d'étude comportait 143 patients : 108 sous acide acétylsalicylique seul, 20 sous clopidogrel seul et 15 sous bi-antigrégation (Figure 1).

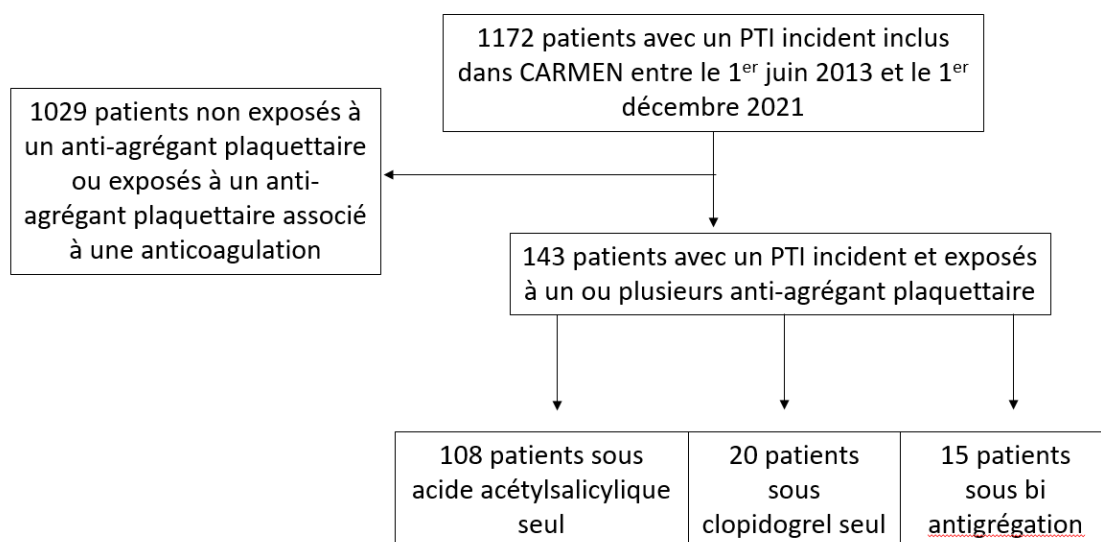


Figure 1 : Diagramme de flux illustrant la sélection des patients

Abréviations : CARMEN : Cytopénies Auto-immunes : Registre Midi-pyrénéEN ; PTI : purpura thrombopénique immunologique.

3.2. Patients sous acide acétylsalicylique seul

3.2.1. Description de la population

Les caractéristiques de la population sous acide acétylsalicylique seule sont décrites dans le Tableau 1. L'âge médian était de 77,5 ans (Q1 = 70 ans ; Q3 = 83 ans) avec des valeurs extrêmes allant de 32 à 94 ans. Près de deux tiers des patients étaient des hommes (n = 73, soit 67,6 %). Dix-neuf patients (17,6 %) avaient un PTI secondaire (myélodysplasie / leucémie myélomonocytaire chronique n = 5 ; lymphome, n = 4 ; médicamenteux, n = 4 ; infectieux, n = 3 ; leucémie lymphoïde chronique, n = 1 ; lupus systémique, n = 1 ; néoplasie digestive évolutive, n = 1).

Concernant les antécédents, 30 patients (soit 27,8 %) présentaient une insuffisance coronarienne, 12 patients (11,1 %) un AVC, 6 patients (5,6 %) une AOMI, 6 patients (5,6 %) un anévrisme de l'aorte abdominale, 76 patients (70,4 %) une hypertension artérielle, 5 patients (4,6 %) un diabète de type 1, 33 patients (30,6 %) un diabète de type 2, 17 patients un tabagisme actif ou sévère depuis moins de 3 ans (15,9 %), 43 patients étaient dyslipidémiques (39,8 %) et 10 patients avaient une hypertriglycémie (9,3 %).

La numération plaquettaire médiane au diagnostic était de $15 \times 10^9/L$ (Q1 = $6 \times 10^9/L$; Q3 = $43 \times 10^9/L$).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients sous acide acétylsalicylique seul au diagnostic de PTI (n = 108)

Caractéristiques	Valeurs
Age, médiane [Q1-Q3], années	77,5 [70-83]
Hommes, n (%)	73 (67,6 %)
PTI secondaire, n (%)	19 (17,6 %)
Comorbidités cardiovasculaires	
Insuffisance coronarienne, n (%)	30 (27,8 %)
AVC, n (%)	12 (11,1 %)
AOMI, n (%)	6 (5,6 %)
Anévrisme de l'aorte abdominale, n (%)	6 (5,6 %)
HTA, n (%)	76 (70,4 %)
Diabète de type 1, n (%)	5 (4,6 %)
Diabète de type 2, n (%)	33 (30,6 %)
Tabagisme < 3 ans, n (%)	17 (15,9 %)
Hypercholestérolémie LDL, n (%)	43 (39,8 %)
Hypertriglycéridémie, n (%)	10 (9,3 %)
Numération plaquettaire au diagnostic, médiane [Q1-Q3], x10 ⁹ /L	15 [6 – 43]
Saignements	
- Tout évènement hémorragique	66 (61,1 %)
- Saignement cutané	60 (55,6 %)
- Saignement muqueux non grave	35 (32,4 %)
• Epistaxis	9 (8,3 %)
• Méno/métrorragies	1 (0,9 %)
• Bulles hémorragiques	25 (23,2 %)
• Hémoptysie	2 (1,9 %)
• Saignement digestif sans anémie	1 (0,9 %)
• Hématurie sans anémie	1 (0,9 %)
- Saignement grave	4 (3,7 %)
• Saignement digestif avec anémie	3 (2,8 %)
• Saignement système nerveux central	0
• Hématurie avec anémie	1 (0,9 %)

Abréviations : AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AVC : accident vasculaire cérébral ; HTA : hypertension artérielle ; PTI : purpura thrombopénique immunologique

Les saignements étaient présents chez 66 patients (61,1 %). Soixante patients ont présenté des saignements cutanés (55,6 %) et 35 des saignements muqueux non graves (32,4 %) : on comptait 9 épistaxis (8,3 %), 1 méno/métrorragie (0,9 %), 25 bulles hémorragiques (23,2 %), 2 hémoptysies (1,9 %), 1 saignement digestif sans anémie (0,9 %) et 1 hématurie sans anémie (0,9 %). Quatre patients (3,7 %) ont présenté des saignements graves : 3 saignements digestifs avec anémie (2,8 %) et 1 hématurie avec anémie (0,9 %). Ces saignements graves sont détaillés dans le Tableau 2. Tous les patients ayant eu un saignement grave au diagnostic étaient âgés de plus de 70 ans et tous avaient une numération plaquettaire au diagnostic $< 20 \times 10^9/L$.

Tableau 2 : Description des patients atteints de PTI et exposés à de l'acide acétylsalicylique seul avec une hémorragie grave au diagnostic (n = 4)

Patients	Sexe	Age (ans)	Numération plaquettaire ($10^9/L$)	Evènement hémorragique	Comorbidités
1	Homme	71	5	Hématurie avec anémie Purpura localisé	Coronarien, AOMI, tabac < 3 ans, néoplasie digestive évolutive
2	Homme	84	9	Saignement digestif avec anémie	Coronarien, dyslipidémie
3	Homme	77	10	Saignement digestif avec anémie Purpura localisé, bulles hémorragiques	AVC, HTA
4	Femme	74	1	Saignement digestif avec anémie Purpura multiple, bulles hémorragiques	Diabète, HTA, dyslipidémie

Abréviations : AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AVC : accident vasculaire cérébral ; HTA : hypertension artérielle ; PTI : purpura thrombopénique immunologique

3.2.2. Fréquence des saignements par catégories de numération plaquettaire

La fréquence des saignements par catégories de numération plaquettaire est présentée dans la Figure 2. En dessous du palier de $10 \times 10^9/L$, 41/42 patients (97,6 %) ont présenté un épisode hémorragique se décomposant comme suit : 39 saignements cutanés (92,9 %), 25 saignements muqueux non graves (59,5 %) et 3 saignements graves (7,1 %). Au palier de numération plaquettaire entre 10 et $19 \times 10^9/L$, 14/21 patients (66,7 %) ont présenté un épisode hémorragique avec 13 saignements cutanés (61,9 %), 7 saignements muqueux non graves (33,3 %) et 1 saignement grave (4,8 %).

Au palier de numération plaquettaire entre 20 et $29 \times 10^9/L$, 1/8 patient (12,5 %) a présenté un épisode hémorragique à type de saignement muqueux non grave. Au palier plaquettaire entre 30 et $39 \times 10^9/L$, 2/8 patients (25,0 %) ont présenté un épisode hémorragique : il s'agissait de 2 saignements cutanés. Au palier de numération plaquettaire entre 40 et $49 \times 10^9/L$, 1/5 patient (20,0 %) a présenté un épisode hémorragique (1 saignement cutané). Pour une numération plaquettaire $> 50 \times 10^9/L$, 6/24 patients (25,0 %) ont présenté un épisode hémorragique avec 5 saignements cutanés (20,8 %) et 2 saignements muqueux non graves (8,3 %).

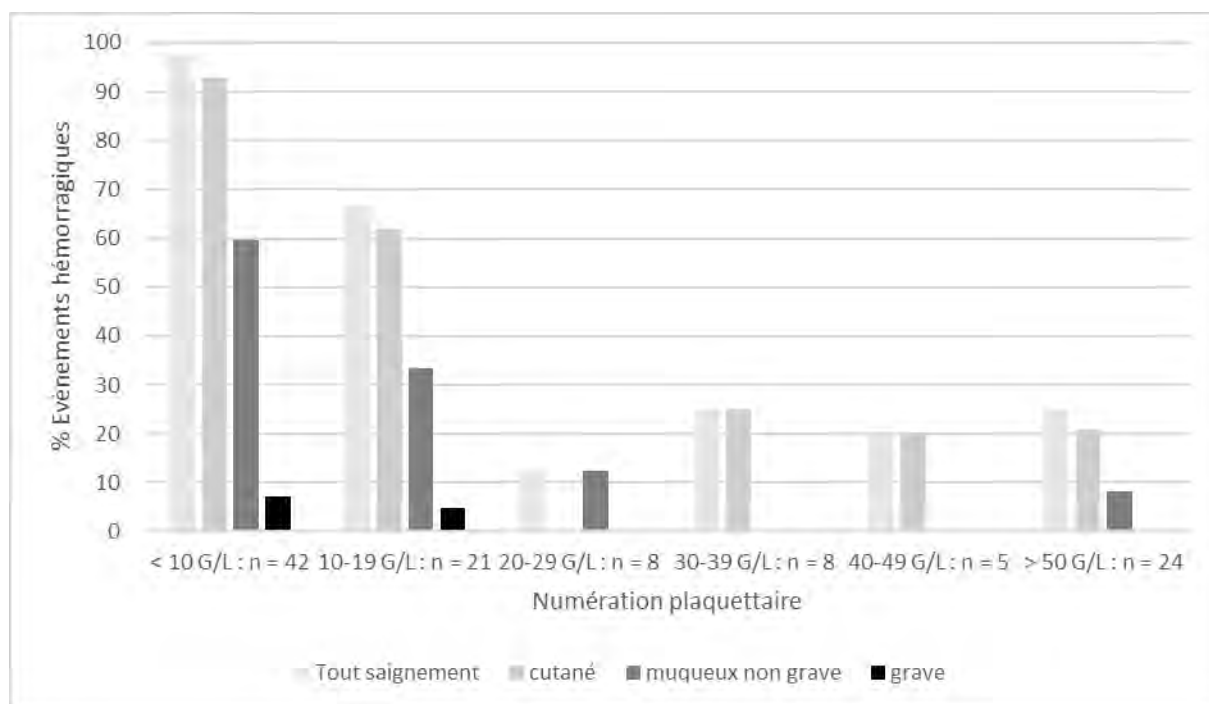


Figure 2 : Description des évènements hémorragiques selon la numération plaquettaire au diagnostic de PTI chez les patients sous acide acétylsalicylique seul

3.2.3. Courbe ROC

La Figure 3 présente la courbe ROC de l'association entre numération plaquettaire et les évènements hémorragiques de tout type. La corrélation était très bonne (aire sous la courbe : 88,3% [intervalle de confiance à 95 % - IC 95 % : 81,9 – 94,6]). Le seuil de $20 \times 10^9/L$ avait une sensibilité de 83,3 %, une spécificité de 81,0 % et un indice de Youden de 0,64.

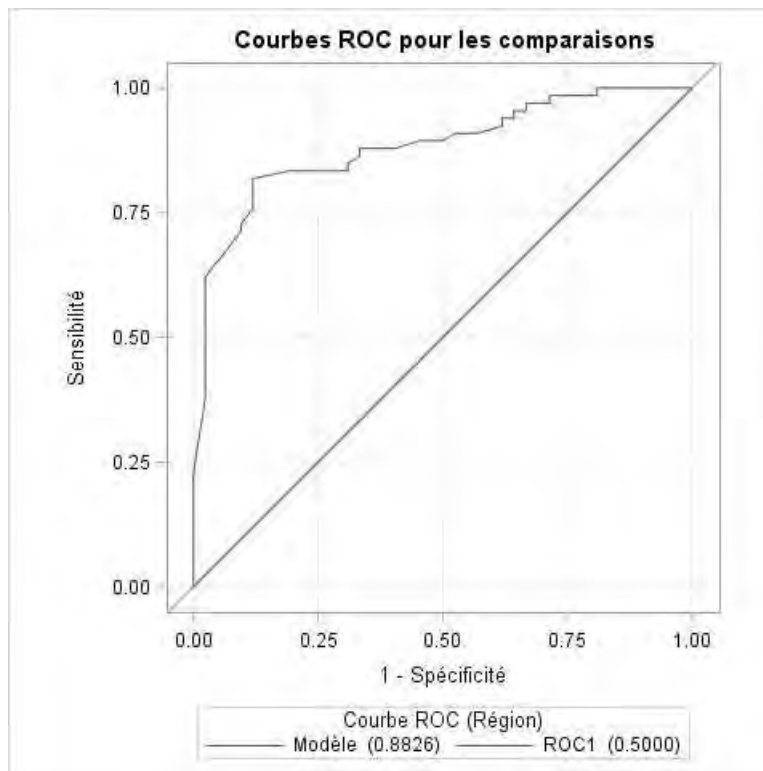


Figure 3 : Courbe ROC évaluant l'association entre seuil plaquettaire et saignement de tout type au diagnostic chez les patients atteints de PTI nouvellement diagnostiqué et traités par acide acétylsalicylique seul

3.3. Patients sous clopidogrel seul

3.3.1. Description de la population

Les caractéristiques de la population sous clopidogrel seul sont décrites dans le Tableau 3. L'âge médian était de 83,5 ans (Q1 : 71 ans ; Q3 : 86,5 ans) avec des valeurs extrêmes allant de 57 à 94 ans. Trois quarts des patients étaient des hommes (n = 15). Trois patients (15,0 %) avaient un PTI secondaire : 1 satellite d'une néoplasie prostatique, un autre d'une maladie de Sjögren et le dernier d'une myélodysplasie.

Concernant les antécédents, 4 patients (soit 20,0 %) présentaient une insuffisance coronarienne, 4 un AVC, 3 patients une AOMI et 1 patient un anévrisme de l'aorte abdominale ; 11 patients (55,0 %) avaient une hypertension artérielle, 1 patient (5,0 %) un diabète de type 1, 6 patients (30,0 %) un diabète de type 2, 1 patient un tabagisme actif ou sévère depuis moins de 3 ans (5,0 %), 5 patients étaient dyslipidémiques (25,0 %) et 2 patients avaient une hypertriglycémie (10,0 %).

La numération plaquettaire médiane au diagnostic était de $12 \times 10^9/L$ (Q1 : $4,5 \times 10^9/L$; Q3 : $41,5 \times 10^9/L$).

Les saignements étaient présents chez 14 patients (70,0 %). Treize patients ont présenté des saignements cutanés (65,0 %) et 6 patients des saignements muqueux non graves (30,0 %) avec 1 épistaxis (5,0 %), 4 phénomènes de bulles hémorragiques (20,0 %), 2 hématuries sans anémie (10,0 %). Un patient (5,0 %) a présenté un saignement grave touchant le SNC. Il s'agissait d'une femme de 87 ans, aux antécédents d'AVC, d'HTA, d'insuffisance coronarienne, qui a présenté une hémorragie intracrânienne et un purpura ecchymotique avec une numération plaquettaire à $4 \times 10^9/L$.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients sous clopidogrel seul au diagnostic de PTI (n = 20)

Caractéristiques	Valeurs
Age, médiane [Q1-Q3], années	83,5 [71-86,5]
Hommes, n (%)	15 (75,0 %)
PTI secondaire, n (%)	3 (15,0 %)
Comorbidités cardiovasculaires	
Insuffisance coronarienne, n (%)	4 (20,0 %)
AVC, n (%)	4 (20,0 %)
AOMI, n (%)	3 (15,0 %)
Anévrisme de l'aorte abdominale, n (%)	1 (5,0 %)
HTA, n (%)	11 (55,0 %)
Diabète de type 1, n (%)	1 (5,0 %)
Diabète de type 2, n (%)	6 (30,0 %)
Tabagisme < 3 ans, n (%)	1 (5,0 %)
Hypercholestérolémie LDL, n (%)	5 (25,0 %)
Hypertriglycémie, n (%)	2 (10,0 %)
Numération plaquettaire au diagnostic, médiane [Q1-Q3], x10 ⁹ /L	12 [4,5 – 41,5]
Saignements	
- Tout évènement hémorragique	14 (70,0 %)
- Saignement cutané	13 (65,0 %)
- Saignement muqueux non grave	6 (30,0 %)
• Epistaxis	1 (5,0 %)
• Méno/métrorragies	0
• Bulles hémorragiques	4 (20,0 %)
• Hémoptysie	0
• Saignement digestif sans anémie	0
• Hématurie sans anémie	2 (10,0 %)
- Saignement grave	1 (5,0 %)
• Saignement digestif avec anémie	0
• Saignement système nerveux central	1 (5,0 %)
• Hématurie avec anémie	0

Abréviations : AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AVC : accident vasculaire cérébral ; HTA : hypertension artérielle

3.3.2. Fréquence des saignements par catégories de numération plaquettaire

La fréquence des saignements par catégories de numération plaquettaire est présentée dans la Figure 4. En dessous du palier de $10 \times 10^9/L$, 9/10 patients (90,0 %) ont présenté un épisode hémorragique avec 9 saignements cutanés (90,0 %), 4 saignements muqueux non graves (40,0 %) et 1 saignement grave (10,0 %). Au palier de numération plaquettaire entre 10 et $19 \times 10^9/L$, 1/1 patient a présenté un épisode hémorragique avec 1 saignement cutané et 1 saignement muqueux non grave.

Au palier de numération plaquettaire entre 20 et $29 \times 10^9/L$, le seul patient dans cette catégorie n'a pas présenté d'épisode hémorragique. Au palier plaquettaire entre 30 et $39 \times 10^9/L$, 1/3 patient a présenté un épisode hémorragique (saignement cutané). Au palier de numération plaquettaire entre 40 et $49 \times 10^9/L$, les 2 patients dans cette catégorie ont présenté un épisode hémorragique (1 saignement cutané et 1 saignement muqueux non grave). Pour une numération plaquettaire $> 50 \times 10^9/L$, 1/3 patients a présenté un épisode hémorragique (saignement cutané).

Devant le faible effectif, la courbe ROC n'a pas été réalisée.

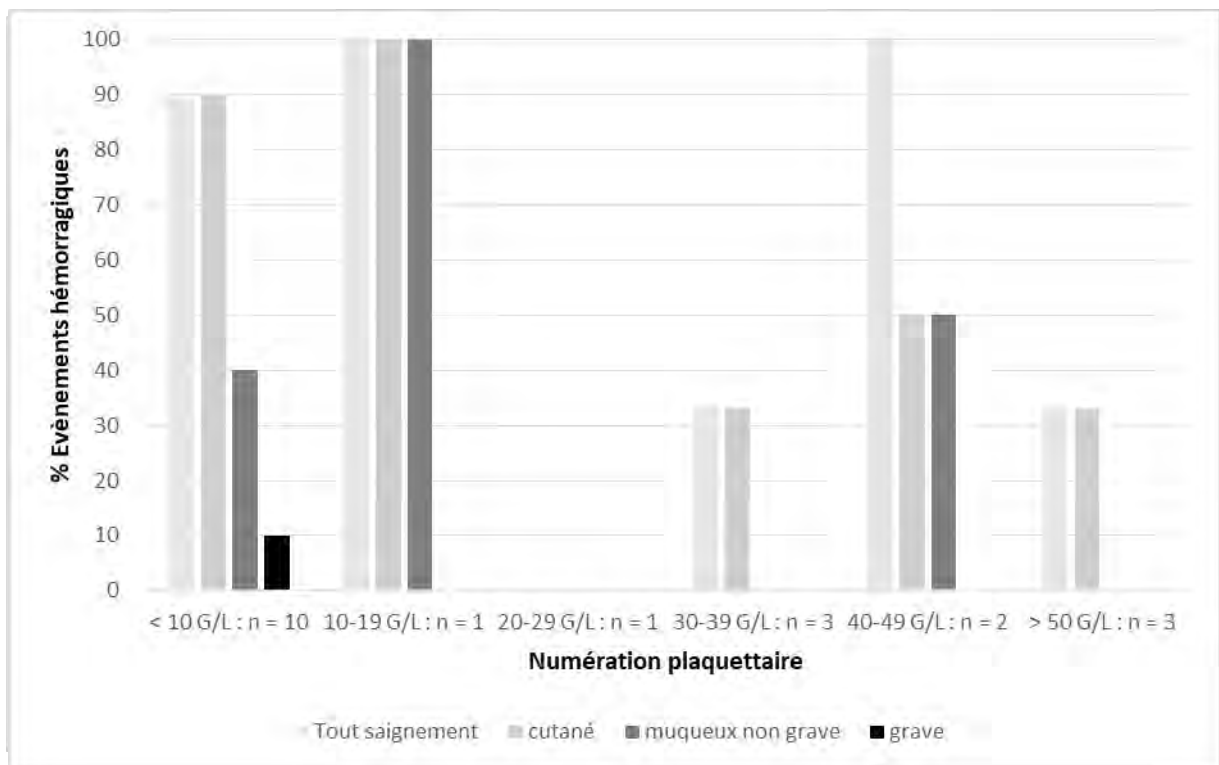


Figure 4 : Description des évènements hémorragiques selon la numération plaquettaire au diagnostic de PTI chez les patients sous clopidogrel seul

3.4. Patients sous double anti-agrégation

3.4.1. Description de la population

Les caractéristiques de la population sous bi-antiagrégation sont décrites dans le Tableau 4. L'âge médian était de 74 ans (Q1 : 64 ans ; Q3 : 84 ans) avec des valeurs extrêmes allant de 47 à 92 ans. Là aussi, trois quarts des patients étaient des hommes (n = 10, soit 66,7 %). Treize patients (86,7 %) étaient sous acide acétylsalicylique + clopidogrel, les deux autres étaient sous acide acétylsalicylique + ticagrelor (13,33 %). Deux patients (13,3 %) avaient un PTI secondaire, l'un secondaire à l'administration d'un antibiotique, l'autre à une infection virale.

Concernant les antécédents, 10 patients (66,7 %) présentaient une insuffisance coronarienne, 3 patients (20,0 %) un AVC, 3 patients (20,0 %) une AOMI, 2 patients (13,3 %) un anévrisme de l'aorte abdominale, 10 patients (66,7 %) une hypertension artérielle, aucun patient n'était diabétique, 2 avaient un tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans (13,3 %), 2 étaient dyslipidémiques (13,3 %) et 2 avaient une hypertriglycéridémie (13,3 %).

La numération plaquettaire médiane au diagnostic était de $14 \times 10^9/L$ (Q1 : $8 \times 10^9/L$; Q3 : $62 \times 10^9/L$).

Les saignements étaient présents chez 10 patients (66,7 %). Sept patients ont présenté des saignements cutanés (46,7 %) et 6 des saignements muqueux non graves (40,0 %) avec 4 épistaxis (26,7 %), 1 phénomène de bulles hémorragiques (6,7 %), 2 saignements digestifs sans anémie (13,3 %). Un patient (6,7 %) a présenté un saignement grave. Il s'agissait d'un homme de 78 ans, aux antécédents d'AOMI et de dyslipidémie, qui a présenté une hémorragie intracrânienne et un purpura ecchymotique généralisé avec une numération plaquettaire à $8 \times 10^9/L$.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients sous bi-antiagrégation au diagnostic de PTI (n = 15)

Caractéristiques	Valeurs
Age, médiane [Q1-Q3], années	74,0 [64-84]
Hommes, n (%)	10 (66,7 %)
PTI secondaire, n (%)	2 (13,3 %)
Comorbidités cardiovasculaires	
Insuffisance coronarienne, n (%)	10 (66,7 %)
AVC, n (%)	3 (20,0 %)
AOMI, n (%)	3 (20,0 %)
Anévrisme de l'aorte abdominale, n (%)	2 (13,3 %)
HTA, n (%)	10 (66,7 %)
Diabète de type 1, n (%)	0
Diabète de type 2, n (%)	0
Tabagisme < 3 ans, n (%)	2 (13,3 %)
Hypercholestérolémie LDL, n (%)	2 (13,3 %)
Hypertriglycéridémie, n (%)	2 (13,3 %)
Type d'anti-agrégation	
- Acide acétylsalicylique + clopidogrel, n (%)	13 (86,7 %)
- Acide acétylsalicylique + ticagrélor, n (%)	2 (13,3 %)
Numération plaquettaire, médiane [Q1-Q3], x10 ⁹ /L	14 [8 – 62]
Saignements	
- Tout évènement hémorragique	10 (66,7 %)
- Saignement cutané	7 (46,7 %)
- Saignement muqueux non grave	6 (40,0 %)
• Epistaxis	4 (26,7 %)
• Méno/métrorragies	0
• Bulles hémorragiques	1 (6,7 %)
• Hémoptysie	0
• Saignement digestif sans anémie	2 (13,3 %)
• Hématurie sans anémie	0
- Saignement grave	1 (6,7 %)
• Saignement digestif avec anémie	0
• Saignement système nerveux central	1 (6,7 %)
• Hématurie avec anémie	0

Abréviations : AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AVC : accident vasculaire cérébral ; HTA : hypertension artérielle

3.4.2. Fréquence des saignements par catégories de numération plaquettaire

La fréquence des saignements par catégories de numération plaquettaire est présentée dans la Figure 5. En dessous du palier de $10 \times 10^9/L$, 3/4 patients (75,0 %) ont présenté un épisode hémorragique (3 saignements cutanés, 1 saignement muqueux non grave et 1 saignement grave). Au palier de numération plaquettaire entre 10 et $19 \times 10^9/L$, les 4 patients ont présenté un épisode hémorragique avec 2 saignements cutanés (50,0 %) et 3 saignements muqueux non graves (75,0 %).

Au palier de numération plaquettaire entre 20 et $29 \times 10^9/L$, 1/3 patient a présenté un épisode hémorragique (1 saignement cutané et 1 saignement muqueux non grave). Aucun patient n'était dans les catégories de paliers plaquettaires entre 30 et $39 \times 10^9/L$ et entre 40 et $49 \times 10^9/L$. Pour une numération plaquettaire $> 50 \times 10^9/L$, 2/4 patients ont présenté un épisode hémorragique avec 1 saignement cutané et 1 saignement muqueux non grave.

Devant le faible effectif, la courbe ROC n'a pas été réalisée.

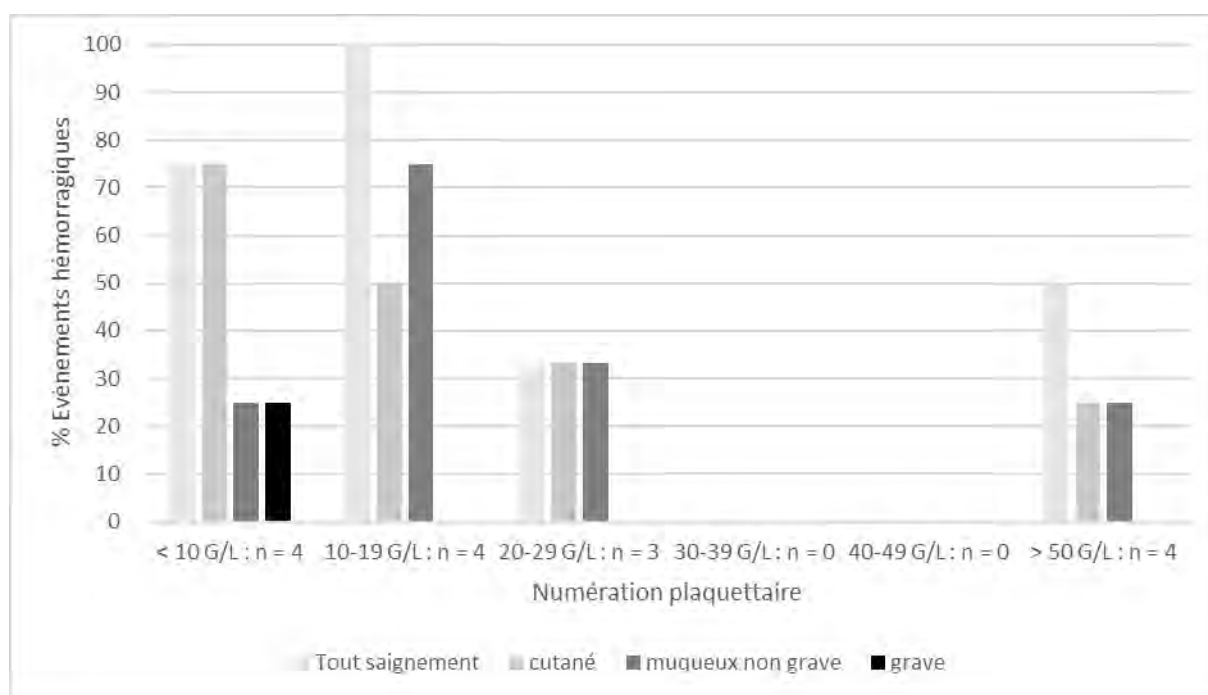


Figure 5 : Description des évènements hémorragiques selon la numération plaquettaire au diagnostic de PTI chez les patients sous bi-antiagrégation plaquettaire

4. DISCUSSION

4.1. Données de la littérature

Cette étude a été réalisée au sein d'une large cohorte prospective de patients adultes spécifiquement pour répondre à l'inconnue soulevée par les recommandations internationales [11] et américaines [25], avec par conséquent une littérature existante pauvre.

Du fait de la sélection des patients sous anti-agrégant plaquettaire, les caractéristiques cliniques de notre population diffèrent de celles de l'ensemble de la population générale de patients atteints de PTI : elle était plus âgée d'environ 15 ans (âge moyen : 78 ans), avec deux tiers d'hommes (contre un sex-ratio équilibré dans l'ensemble des patients), et avec des comorbidités plus fréquentes.

Une enquête a été réalisée entre 2016 et 2017 auprès de 27 experts internationaux dans le PTI, afin de recueillir leur opinion sur quatre situations cliniques requérant un traitement anti-thrombotique chez un patient atteint de PTI : une cardiopathie ischémique nécessitant un traitement par acide acétylsalicylique seul, une double anti-agrégation suite à une angioplastie coronarienne, et une anticoagulation curative en traitement d'une fibrillation auriculaire puis d'une maladie thrombo-embolique veineuse. Bien qu'il existât une large variabilité dans les seuils interventionnels proposés, le seuil de $50 \times 10^9/L$ était majoritairement choisi dans les quatre scénarios [37].

Ce seuil est aussi retenu par l'*International Society of Thrombosis and Haemostasis* comme celui autorisant une anticoagulation curative en cas de thrombopénie d'origine centrale [38], secondaire à une chimiothérapie, mais il n'existe pas de recommandations similaires concernant les antiagrégants plaquettaires. Nous ne disposons pas non plus de données de sécurité concernant le risque hémorragique en population générale dans les études évaluant les antiagrégants plaquettaires dans les maladies cardio-vasculaires, les patients thrombopéniques étant exclus de ces essais.

Dans notre étude, le seuil plaquettaire le plus discriminant pour la survenue de saignement de tout type chez les patients sous acide acétylsalicylique était $20 \times 10^9/L$ avec un indice de Youden à 0,643. Ce seuil de $20 \times 10^9/L$ est identique à celui retrouvé dans un travail précédent, réalisé dans CARMEN-France chez l'ensemble des patients avec un PTI incident et qui a conduit à un abaissement du seuil de traitement dans les recommandations internationales [35].

Dans cette étude, il n'avait pas été retrouvé d'association en analyse multivariée entre la prise d'antiagrégant plaquettaire (quasi-exclusivement de l'acide acétylsalicylique) et la survenue de saignement de tout type (OR = 1.11 [0.46-2.70]), de saignement muqueux (OR = 1.33 [0.64-2.76]), et de saignement grave (OR = 0.77 [0.23-2.55]), ce qui conforte les résultats de la présente étude dans le sous-groupe des patients traités par acide acétylsalicylique.

Notre étude confirme donc le seuil de numération plaquettaire $< 20 \times 10^9$ G/L chez les patients sous acide acétylsalicylique pour prévenir les saignements de tout type, cutanés, muqueux et graves, sous réserve d'une fréquence rare de ces évènements.

En revanche, nous n'avons pas mis en évidence de seuil franc de numération plaquettaire à recommander pour les patients sous clopidogrel et bi-antiagrégation plaquettaire, que ce soit pour l'ensemble des saignements, les saignements cutanés ou muqueux. On peut tout de même noter que les deux saignements graves observés chez ces patients sont survenus avec des numérations plaquettaires $< 20 \times 10^9$ /L. Tous ces résultats sont à pondérer par les faibles effectifs dans ces groupes de patients.

Sous réserve d'une confirmation par de plus amples effectifs, il existe une explication pharmacologique à cette différence entre acide acétylsalicylique d'une part, et autres antiagrégants plaquettaires d'autre part. L'acide acétylsalicylique est un inhibiteur irréversible de la cyclo-oxygénase 1. Dans le PTI avec un turn-over plaquettaire accéléré [36], il est possible qu'à l'instar des syndromes myéloprolifératifs, l'effet pharmacodynamique de l'acide acétylsalicylique soit rapidement faible ou nul après la prise.

L'étude ASPIRE (appel d'offre local du CHU de Toulouse) est une étude pilote en cours depuis début 2022 et qui teste cette hypothèse. A l'inverse, le ticagrelor, est un antagoniste réversible du récepteur P2Y12 à l'ADP, et peut par conséquent avoir un effet prolongé malgré le turn-over plaquettaire augmenté. Avec le clopidogrel, ils ont une demi-vie plus longue que l'acide acétylsalicylique et ont donc une action prolongée [39].

4.2. Forces et limites de l'étude

4.2.1. Forces de l'étude

La source de données était un registre prospectif multicentrique en vie réelle des patients incidents, minimisant ainsi le risque d'erreur de recueil, et sans données manquantes sur les numérations plaquettaires et les saignements. La population du registre était représentative des patients atteints de PTI en France [4 ; 19].

Le schéma de l'étude en transversal au diagnostic permet de s'affranchir des biais liés à des modifications thérapeutiques, ou des traitements du PTI ou d'autres mesures de prise en charge qui pourraient modifier l'hémostase sans encore impacter la numération plaquettaire.

Enfin, les effectifs de patients dans cette étude étaient suffisants pour dégager un seuil de traitement pour les patients exposés à l'acide acétylsalicylique seul.

4.2.2. Limites de l'étude

Notre étude a pour principal limite un manque de puissance pour évaluer de façon fine le risque de saignements graves sous acide acétylsalicylique (4 évènements) et pour les risques de saignement dans les groupes exposés au clopidogrel et à une double antiagrégation plaquettaire. Nous n'avons pas étudié le risque de saignement chez les patients exposés à la fois à un antiagrégant plaquettaire et à un anticoagulant.

Il s'agit d'une étude transversale au diagnostic et nous n'avons pas évalué le risque de saignement au cours du suivi sous antiagrégation plaquettaire, question difficile à appréhender sur le plan méthodologique au vu des effectifs, des variations de numérations plaquettaires et d'expositions thérapeutiques, et de l'hétérogénéité de la prise en charge qui est un facteur de confusion majeur.

5. CONCLUSION

Les patients adultes exposés à un antiagrégant plaquettaire au diagnostic de PTI étaient majoritairement traités par acide acétylsalicylique (n = 108). Chez ces patients, la corrélation entre la numération plaquettaire et la survenue de saignement était bonne sur la courbe ROC. Les numérations plaquettaires inférieures à $20 \times 10^9/L$ étaient associées à une augmentation du risque de saignements cutanés, muqueux et à la survenue de tous les saignements graves. Nous proposons alors ce seuil comme seuil d'intervention thérapeutique pour tous ces patients, comme pour la majorité des patients atteints de PTI.

En revanche, cette étude ne permet pas de mettre en évidence de seuil de numération plaquettaire associé à une augmentation du risque hémorragique chez les patients sous clopidogrel seul ou double anti-agrégation plaquettaire du fait de faibles effectifs.

La présidente du Jury :

Professeure Odile RAUZY

A blue ink signature is written over a circular official seal of the University of Toulouse. The seal features a central emblem surrounded by the text "UNIVERSITÉ PAUL SABATIER" and "TOULOUSE".

Vu et permis d'imprimer

A blue ink signature is written over a circular official seal of the University of Toulouse. The seal features a central emblem surrounded by the text "UNIVERSITÉ PAUL SABATIER" and "TOULOUSE".

Faculté de Santé
La Doyenne-Directrice
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical
Professeure Odile RAUZY

RÉFÉRENCES

- [1] Ruggeri M, Fortuna S, Rodeghiero F. Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura : a critical appraisal from a systematic review of the literature. *Haematologica* 2008;93(1):98-103.
- [2] Kistanguri G and McCrae KR. Immune Thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27(3):495-520.
- [3] Mariee Schoonen W, 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.
- [4] Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailer L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia : a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014;124:3308-15.
- [5] Frederiksen H, Schmidt K. The Incidence of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults Increases With Age. *Blood* 1999;94:909-13.
- [6] 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.
- [7] M Michel, J-C Lega, L Terriou. Secondary ITP in adults. *Rev Med Interne* 2021;42(1):50-57.
- [8] Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome : pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009;113:6511-21.
- [9] Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. *Br J Haematol* 2006;133:364-74.
- [10] Protocole National de Diagnostic et de Soins. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. 2017. Haute Autorité de Santé. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir36/pnds-purpura-thrombopenique-immunologique>
- [11] Provan D, Arnold DM, Bussel JB et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3:3780-3817.

- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Zufferey A, Kapur R, Semple J. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med* 2017;6:16.
- [16] Audia S, Mahévas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 2017;16:620-32.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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(6):493-500
- [20] 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.
- [21] 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.

- [22] 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. [24] Portielje JEA. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:2549-54.
- [23] Portielje JEA. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:2549-54.
- [24] Mathias SD, Bussel JB, George JN, McMillan R, Okano GJ, Nichol JL. A disease-specific measure of health-related quality of life for use in adults with immune thrombocytopenic purpura: its development and validation. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:11.
- [25] Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3(23):3829-3866.
- [26] Maloisel F, Andrès E, Zimmer J, Noel E, Zamfir A, Koumarianou A, et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura : long-term results. *Am J Med* 2004;116(9):590-594.
- [27] Estève C, Samson M, Guilhem A, Nicolas B, Leguy-Seguin V, Berthier S, et al. Efficacy and safety of dapsone as second line therapy for adult immune thrombocytopenia : A retrospective study of 42 patients. *PloS ONE* 2017;12(10):0187296.
- [28] Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review : efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annals of Internal Medicine* 2007;146(1):25-33.
- [29] Khellaf M. Les nouveautés thérapeutiques dans le Purpura Thrombopénique Immunologique : les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine. *Rev Med Interne* 2009;30(9):13-15.
- [30] Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ and Bauters F. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura : a report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990;74(2):223-228.
- [31] Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG and Mehta A. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. *Br J Haematol* 2002;117(3):712-715.
- [32] Sikorska A, Słomkowski M, Maślanka K, Konopka L, Gorski T. The use of vinca alkaloids in adult patients with refractory chronic idiopathic thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol* 2004;26(6):407-411.

- [33] Verlin M, Laros RK, Penner JA. Treatment of refractory thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide. *Am J Hematol* 1976;1(1):97-104.
- [34] Emilia G, Morselli M, Luppi M, Longo G, Marasca R, Gandini G, et al. Long-term salvage therapy with cyclosporin A in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002;99(4):1482-1485.
- [35] Piel-Julian M-L, Mahévas M, Germain J, Languille L, Comont T, Lapeyre-Mestre M, et al. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost* 2018;16:1830-42.
- [36] 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.
- [37] Pishko AM, Misgav M, Cuker A, Cines DB, George JN, Vesely SK, et al. Management of Antithrombotic Therapy in Adults with Immune Thrombocytopenia (ITP) : A Survey of ITP Specialists and General Hematologist-Oncologists. *J Thromb Thrombolysis* 2018;46:24–30.
- [38] Carrier M, Khorana AA, Zwicker JI, Noble S, Lee AYY. Subcommittee on Haemostasis and Malignancy for the SSC of the ISTH. Management of challenging cases of patients with cancer associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding : guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2013;11:1760-5.
- [39] Armstrong PC, Hofer T, Knowles RB, Tucker AT, Hayman MA, Ferreira PM, et al. Newly Formed Reticulated Platelets Undermine Pharmacokinetically Short-Lived Antiplatelet Therapies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:949–56.

ANNEXES

Annexe 1 : Score hémorragique chez l'adulte de Khellaf

Annexe 2 : Traitement de 1ère ligne au cours du PTI de l'adulte selon le PNDS de 2017

Annexe 3 : Résumé de la stratégie thérapeutique au cours du PTI de l'adulte selon le PNDS de 2017

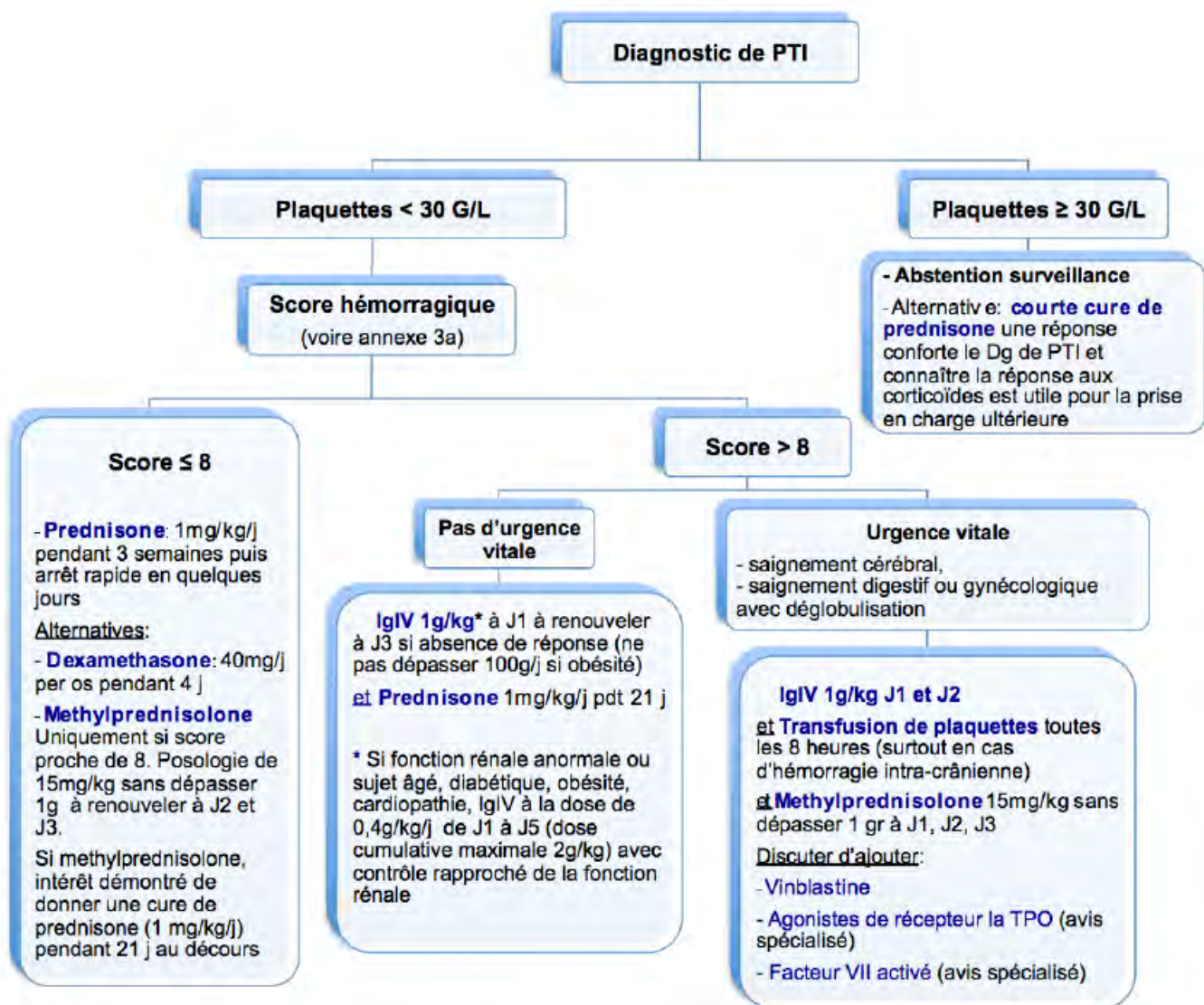
ANNEXE 1 :

Score hémorragique chez l'adulte de Khellaf

Age		Saignement gastrointestinal	
Age > 65 ans	2	Saignement digestif sans anémie	4
Age > 75 ans	5	Saignement digestif avec anémie (perte de plus de 2 g d'hémoglobine) et/ou choc	15
Saignement cutané		Saignement urinaire	
Purpura pétechial localisé (membres)	1	Hématurie macroscopique sans anémie	4
Purpura ecchymotique	2	Hématurie macroscopique avec anémie aiguë	10
Purpura pétechial avec localisations multiples	3	Saignement du système nerveux central (SNC)	
Purpura pétechial généralisé	3	Saignement du SNC ou saignement avec mise en jeu du pronostic vital	15
Purpura ecchymotique généralisé	4		
Saignements muqueux			
Epistaxis unilatérale	2		
Epistaxis bilatérale	3		
Bulles hémorragiques spontanées ou gingivorragies spontanées	5		

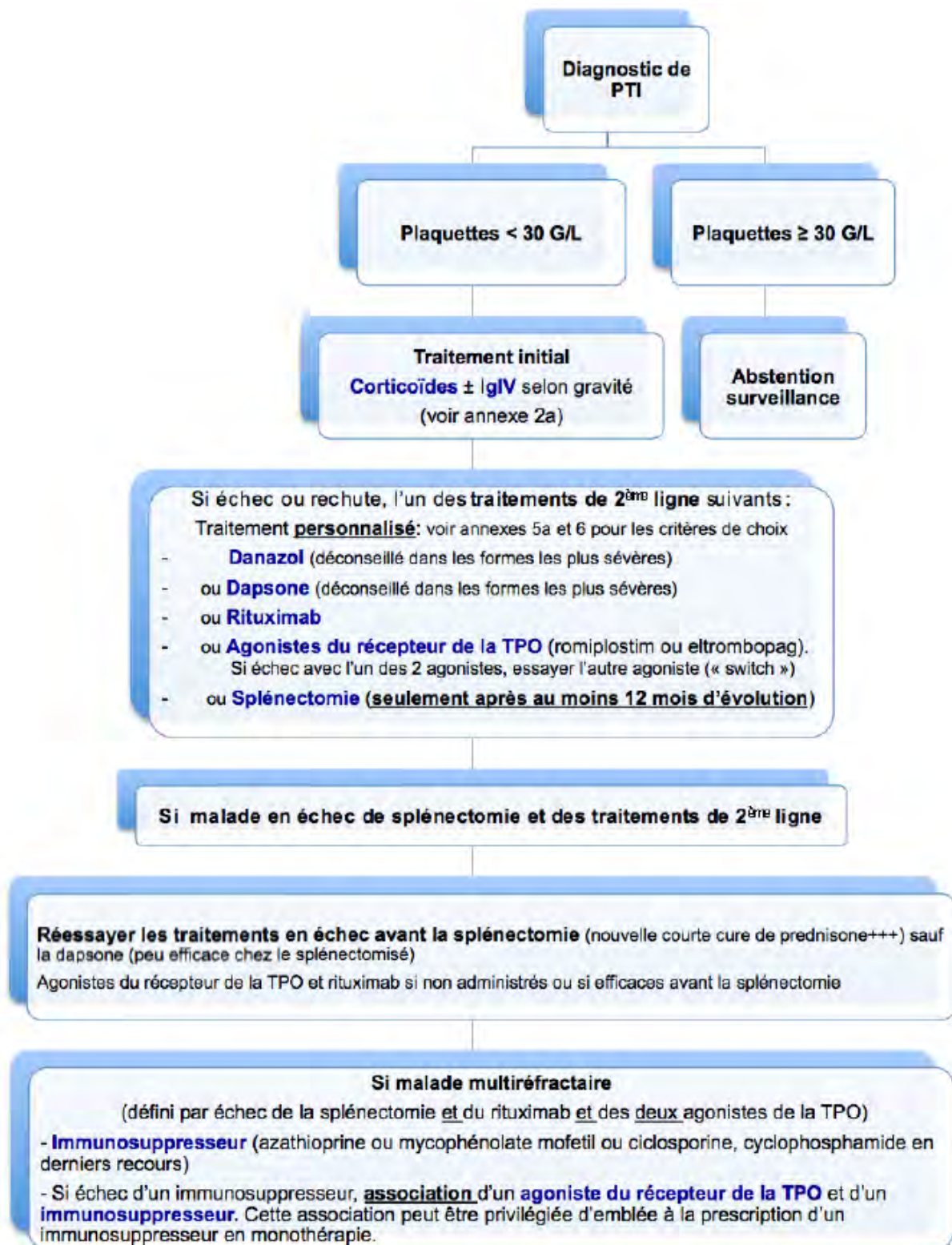
* Pour chaque rubrique, seul le score le plus élevé est pris en compte. Un traitement par IgIV associées aux corticoïdes est proposé pour les patients ayant un score hémorragique supérieur à 8. En l'absence de contre-indication, les corticoïdes sont proposés en monothérapie en première intention en cas de score hémorragique ≤ 8 .

ANNEXE 2 :
Traitement de 1ère ligne au cours du PTI de l'adulte selon
le PNDS de 2017



ANNEXE 3 :

Résumé de la stratégie thérapeutique au cours du PTI de l'adulte selon le PNDS de 2017



**PLATELET COUNT THRESHOLD ASSOCIATED
WITH BLEEDING IN PATIENTS
WITH IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA
TREATED WITH ANTIPLATELET AGENTS**

SUMMARY :

There is currently no consensus about a threshold for therapeutic intervention in adults with immune thrombocytopenic purpura (ITP) in case of exposure to antiplatelet therapy.

The aim of this study was to assess the risk of bleeding according to the platelet count at diagnosis of ITP in adult patients exposed to an antiplatelet agent. The study population was the population of patients included in the CARMEN-France registry between 2013 and 2021.

Among the 108 patients exposed to acetylsalicylic acid alone, 66 presented bleeding (60 cutaneous bleedings, 35 non-serious mucosal bleedings and 4 serious bleedings). A platelet count $\leq 20 \times 10^9/L$ was associated with an increased risk of bleeding of any type with a sensitivity of 83.3 % and a specificity of 81.0 %. All serious bleedings occurred with a platelet count $\leq 20 \times 10^9/L$.

Twenty patients were exposed to clopidogrel alone : 14 presented a bleeding (13 cutaneous bleedings, 6 non-serious mucosal bleedings and 1 serious bleeding). Fifteen patients were on dual anti-platelet therapy : 10 presented a bleeding (7 cutaneous bleedings, 6 non-serious mucosal bleedings and 1 serious bleeding). The numbers of patients were too low to identify a significant platelet count threshold associated with an increased risk of bleeding in these two groups of patients.

In conclusion, this study suggests the use of a platelet count $\leq 20 \times 10^9/L$ to introduce a treatment to prevent bleeding in patients with ITP treated with acetylsalicylic acid alone, like in the general population of patients with ITP.

SEUIL DE NUMÉRATION PLAQUETTAIRE ASSOCIÉ AU SAIGNEMENT CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE PURPURA THROMBOPÉNIQUE IMMUNOLOGIQUE TRAITÉS PAR ANTIAGRÉGANT PLAQUETTAIRE

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS :

Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus proposant un seuil d'intervention thérapeutique chez l'adulte atteint de purpura thrombopénique immunologique (PTI), en cas d'exposition à un traitement par antiagrégant plaquettaire.

Cette étude avait pour objectif d'évaluer le risque hémorragique selon la numération plaquettaire au diagnostic de PTI chez des patients adultes exposés à un antiagrégant plaquettaire. Nous avons sélectionné cette population dans le registre CARMEN-France entre 2013 et 2021 et nous avons décrit la survenue de saignements de tout type selon la numération plaquettaire.

Chez 108 patients sous acide acétylsalicylique seul, 66 ont présenté un épisode hémorragique (60 saignements cutanés, 35 saignements muqueux non graves et 4 saignements graves). Une numération plaquettaire $\leq 20 \times 10^9/L$ était associée à une augmentation du risque de saignements de tout type avec une sensibilité de 83,3 % et une spécificité de 81,0 %. Les 4 saignements graves sont survenus avec une numération plaquettaire $\leq 20 \times 10^9/L$.

Vingt patients étaient sous clopidogrel seul dont 14 ont présenté un épisode hémorragique (13 saignements cutanés, 6 saignements muqueux non graves et 1 saignement grave). Quinze patients étaient sous double anti-agrégation plaquettaire dont 10 ont présenté un épisode hémorragique (7 saignements cutanés, 6 saignements muqueux non graves et 1 saignement grave). Les effectifs étaient trop faibles pour dégager un seuil de numération plaquettaire significatif associé à un surrisque hémorragique dans ces 2 groupes de patients.

Cette étude suggère d'utiliser le seuil de numération plaquettaire de $20 \times 10^9/L$ pour introduire un traitement chez les patients atteints de PTI et traités par acide acétylsalicylique, comme dans l'ensemble des patients atteints de PTI.

TITRE EN ANGLAIS : Platelet count threshold associated with bleeding in patients with immune thrombocytopenic purpura treated with antiplatelet agents

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine interne et immunologie clinique

MOTS-CLÉS : purpura thrombopénique idiopathique (PTI), anti-agrégant plaquettaire

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier, Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Guillaume MOULIS