

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Thomas DE NADAÏ

le 23 octobre 2019

**PURPURA THROMBOPÉNIQUE IMMUNOLOGIQUE
PRIMAIRE DU SUJET TRÈS ÂGÉ : PARTICULARITÉS DE
PRÉSENTATION ET DE PRISE EN CHARGE - RÉSULTATS
D'UNE ÉTUDE PROSPECTIVE MULTICENTRIQUE**

Directeur de thèse : Dr Guillaume MOULIS

JURY

Monsieur le Professeur Laurent SAILLER	Président
Madame le Professeur Odile BEYNE-RAUZY	Assesseur
Madame le Professeur Fatemeh NOURHASHEMI	Assesseur
Monsieur le Docteur Guillaume MOULIS	Assesseur
Monsieur le Docteur Laurent BALARDY	Suppléant
Monsieur le Docteur Thibault COMONT	Membre invité

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier Toulouse III
au 1^{er} septembre 2018

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PAGES B.
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE 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. ROQUE-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. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		

Professeurs Émérites

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

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1 ^{ère} classe		P.U. - P.H. 2 ^{ème} classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. BRASSAT David	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie		
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique		
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie		
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie		
M. GAME Xavier	Urologie	P.U. Médecine générale	
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. MESTHÉ Pierre	
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OUSTRIC Stéphane	
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique		
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	Professeur Associé Médecine générale	
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition	M. ABITTEBOUL Yves	
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. POUTRAIN Jean-Christophe	
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAVAUD Bernard	Urologie	Professeur Associé en Neurologie	
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme PAVY-LE TRAON Anne	
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. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique		
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. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
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. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
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
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
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 Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
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. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
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

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
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

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

Professeur Associé en Pédiatrie

Mme CLAUDET Isabelle

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
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. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	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. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
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. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOIT 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 GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
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. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maitres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr CHICOULAA Bruno

Dr FREYENS Anne
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr LATROUS Leila

Remerciements

À mes Maîtres et membres du jury

Monsieur le Professeur Laurent SAILLER

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Médecine Interne

J'ai débuté la médecine interne à vos côtés il y a maintenant quelques années, et vous me faites aujourd'hui le grand honneur de présider ce jury de thèse.

Je vous remercie pour la qualité de votre enseignement, et pour votre investissement auprès des internes de notre spécialité et du service Le Tallec.

J'espère que ce travail vous donnera satisfaction.

Soyez ici assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Madame le Professeur Odile BEYNE-RAUZY

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Médecine Interne

C'est un grand honneur pour moi de te voir juger mon travail de fin d'études, sur un sujet pour lequel tu fais référence. J'espère qu'il sera à la hauteur de tes attentes.

Je te remercie pour la qualité de ton enseignement et ta bienveillance, de mon stage d'externe au BIM où j'ai découvert la médecine interne, jusqu'à mon passage à l'HDJ de l'oncopôle quelques années plus tard où j'ai pu apprendre à tes côtés.

J'ai toujours apprécié travailler avec ton équipe, et j'espère que nous pourrons à nouveau le faire à l'avenir. Sois assurée de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Madame le Professeur Fatemeh NOURHASHEMI

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Gériatrie

Vos conseils avant mon choix d'internat m'ont fortement aidés et assurés que la gériatrie devra prendre une part importante dans ma pratique clinique.

Je suis honoré de vous voir juger aujourd'hui ce travail mêlant la médecine interne et la prise en charge de nos patients les plus âgés, ainsi que de la confiance que vous me faites en me permettant de réaliser mon post-internat auprès de Laurent.

Avec toute ma reconnaissance, et mon respect.

Monsieur le Docteur Guillaume MOULIS

Maître de Conférence des Universités

Praticien Hospitalier en Médecine Interne

Je te suis extrêmement reconnaissant d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse, sur ce sujet qui te tient à cœur. Je te remercie pour la qualité de ton encadrement, ta disponibilité et ta bienveillance devant mes doutes et questions dans des moments qui t'ont pourtant été difficiles. J'espère que le résultat est à la hauteur de tes attentes.

Tes qualités humaines, professionnelles, et ta gentillesse qui sont reconnues de tous, tu es un exemple pour les internes de notre spécialité. Merci pour ton implication dans notre formation, et de nous tirer toujours vers le haut.

Je te souhaite le meilleur pour l'avenir, sois assuré de mon respect et de mon amitié.

Monsieur le Docteur Laurent BALARDY

Praticien Hospitalier en Gériatrie

Je suis très fier et honoré que tu juges mon travail de thèse, ainsi que de la confiance que tu m'accordes en me permettant de venir travailler à tes côtés dans ton service, et bénéficier encore de ton enseignement qui m'est précieux. Je ferai tout ce que je peux pour être à la hauteur de tes attentes.

Ton sens clinique hors normes, ton humanité, et ton dévouement envers les malades et ton équipe sont un modèle pour le médecin que j'espère devenir un jour.

Sois assuré de mon respect, de ma gratitude et de mon amitié.

Monsieur le Docteur Thibault COMONT

Chef de Clinique des Universités, Assistant des Hôpitaux en Médecine Interne

Après m'avoir connu externe, c'est toi qui m'a guidé pour te rejoindre dans notre spécialité. Si tes cheveux se sont depuis raréfiés (!), tes qualités professionnelles que j'admirais déjà n'ont fait que grandir, et je suis admiratif du chemin que tu prends.

Je suis fier d'être ton ami depuis ces années, et te remercie pour ton humour à toute épreuve et tes milliers de messages à moi et Camille (« réponds réponds réponds »).

Je suis honoré que tu juges aujourd'hui mon travail, et je te souhaite le meilleur, dans ta carrière comme dans ta vie avec Romane qui t'amène le bonheur que tu mérites.

À ceux qui ne sont plus là, je vous dédie ce travail.

À **ma petite sœur Marine**, tu vis toujours au fond de moi et jamais je ne t'oublierai. Je t'aime.

À **mon grand-père Dino**, je suis tellement triste que tu ne sois pas là pour assister à ce moment que tu attendais tant, mais ce n'est peut-être pas un hasard s'il tombe un 23 octobre. Così è la vita. Pour l'initiation à la boxe et à quelques bêtises, pour les récits rocambolesques de ta vie et les leçons philosophiques souvent fumeuses, pour le rugby, pour m'avoir fait découvrir le Maroc, pour tout, merci.

Au **Dr Marc Germain**, le dentiste aux beaux yeux. Je revis encore ces journées à la pêche et les virées en moto sur les belles routes de Corrèze, avant d'envoyer un peu de rock'n'roll sur la terrasse de la maison de Larche, qui font partie de mes plus beaux souvenirs d'enfance.

À **Marie-Pierre**, j'ai en mémoire ton sourire et ta gentillesse constants malgré le combat que tu as mené.

À ma famille et mes proches que j'aime

À **mes parents**, pour nous avoir toujours entourés d'amour malgré les épreuves de la vie, nous n'avons grâce à vous jamais manqué de rien.

Maman, pour ta tendresse et ton soutien dans tous les moments, bons et mauvais. Tu m'as appris par ton expérience du CHU et de la clinique à respecter tous mes collègues quel que soit leur poste, et j'y pense chaque jour en franchissant les portes de l'hôpital. Désolé (ou pas ?) de ne pas avoir pris gynéco-obs ! Je t'aime.

Papa, tu m'as toujours poussé à donner le meilleur de moi-même, et à prendre mes responsabilités dans la vie comme au travail, et c'est grâce à cela que je suis ici aujourd'hui (même en étant nul en maths). Tu as toujours été là quand j'ai eu besoin de toi, pour percer un mur ou parler de choses difficiles. Je t'aime.

À **mes frères Hugo et Léo**, pour notre enfance, les hurlements devant les matchs de rugby, les parties de Playstation ou de sport largement farcies de triche, et les rires. J'espère que vous savez que vous pourrez toujours compter sur moi, et que je vous aime du fond du cœur.

À **mes grands-parents Mamie Paulette, Mère-grand « Jaja » et Papy Paul**, pour votre amour inconditionnel, mes beaux souvenirs d'enfance, m'avoir initié aux arts et à la culture, pour avoir parcouru plusieurs milliers de kilomètres pour m'amener jouer au rugby et vous être tant occupé de moi... et accessoirement pour continuer à me fournir en pinard !

À **ma tatie Béatrix**, pour tout ce que tu sais, je t'aime. À mon bébé devenu beaucoup trop grande **Éloïse**, je suis très fier de toi. À **tonton Pierre**, pour toutes ces tranches de rigolade malheureusement pas assez fréquentes. À **tonton Jean-Pierre et tatie Sylvie** pour mes souvenirs d'enfance avec Romain et Morgane.

À **Salima** pour t'être si bien occupée de Dino, l'amour que tu nous porte et pour ton courage que j'admire. À **ma petite Dina**, que tu gardes toujours ton beau sourire.

À **mon parrain Pascal**, d'avoir toujours tenu ce rôle avec amour depuis mon premier jour (au champagne) pour les demis et les rhums arrangés, j'ai l'impression que tu es devenu bien sportif avec ta nouvelle valve, faudrait pas devenir trop mauvais à la pétanque ! À **ma marraine Cathy**, pour ta tendresse, ton amour et mes beaux souvenirs avec toi, Marc et vos filles.

À **Philippe et Mimi, Guy et Cathy** et leurs enfants, pour tous nos souvenirs, vacances, repas et autres occasions de se marrer. Je me demande encore comment j'ai pu survivre à vos séjours à Gruissan et au ski !

À ma belle-famille, **Pascale et mamie Clodou** pour votre bienveillance envers nous, **Jean-Marc, Daphné** l'épicière et **Philou**, et la naine **Inès** en route pour l'internat !

À Albanie, mon amour

Pour le bonheur que tu m'apportes, et ta volonté constante de me pousser vers l'avant malgré mes doutes ou mes craintes. Je suis très fier de ton courage et du médecin que tu es.

Pour le foyer que nous avons créé tous les deux et nos beaux voyages qui nous ont construits. Pour ce que nous restons au quotidien, à se soutenir et rire malgré les difficultés.

On m'a parlé de te dédier une citation, alors j'en ai choisi une de Françoise Sagan que j'aime beaucoup et qui, il me semble, nous correspond car pleine de sens : « *Aimer, ce n'est pas seulement « aimer bien » ; c'est surtout comprendre* ».

Je t'aime.

À mon petit **Kiwi**, encore à côté de moi à l'heure où j'écris ces mots et qui a quasiment plus de dédicaces que moi dans des thèses.

À mes amis

À **Gaby**, tu es pour moi un exemple de détermination dans la vie, et je t'admire pour ça. Par contre t'es vraiment nul en vaisselle. Merci à Sophie de s'occuper de ton cas, kiss cool à vous deux ! À **Antoine et Romain**, pour les heures passées à attendre Antoine devant chez lui, à pêcher, à tricher à la console ou tout autre jeu, et surtout à se marrer avec Gaby, Charles et Pymousse !!

À **mes potes de planche à roulettes et de guitare** Nico, Radish (tête), Pérezzz, Alex, Challet, Flass, Mat, Nunch et les autres, pour votre amitié et m'avoir traîné partout. Respect !!

À **mes amis de médecine**, pour certains depuis plus de 10 ans maintenant. Je suis admiratif et très fier des médecins que vous êtes tous devenus.

À **Boubou**, pour cette amitié remplie de voyages, de rires et de soirées à refaire le monde, pour ta confiance et ta patience envers moi. J'étais très ému et fier d'être le témoin de ton mariage avec Emma, que je remercie d'avoir pris le relais pour s'occuper de toi et de ton humeur « égale » !

À **Will et Nawel** mes deux lobos du 20-1, pour nos longues soirées au Sylène, quelques quizz, mousses, saladiers de mojitos, voyages et des heures de rires. Will, old sport, je n'oublie pas que nos comptes ne seront réglés que dans l'octogone (sans règles).

À **Gillou** toujours chaud depuis 10 ans pour une bière, un rugby ou du gros son, je suis heureux que tu aies trouvé ton bonheur avec **Estelle** et d'avoir assisté à votre beau mariage.

À **ma Clem** et son double maléfique de fin de soirée qui aime saigner des oreilles, je vous aime toutes les deux, ainsi que **Féfé** évidemment.

À **ma Ponpon** et notre belle amitié qui dure depuis le lycée, malgré trop d'heures à écouter tes histoires de canasson, que tu partages aujourd'hui avec **Terrence**.

À **ma Jouis**, mère du groupe des Bonkers since day one, toujours opé pour lancer une soirée ou plus récemment des petits repas mondains avec le beau **Paul**, vous êtes magnifiques.

À **ma Delph**, pour nos blagues pas drôles et nos moqueries mutuelles qui font que l'on s'aime.

À **ma Loulou**, pour mettre un peu d'élégance à l'anglaise dans ce groupe, et nos petits rendez-vous de 25 décembre à Tournefeuille.

À **Patrick**, the Irish man, coloc de la muerte allées des soupirs et grand catalyseur de catastrophes, preuve vivante que l'on peut redoubler pour la sémio et finir beau comme un dieu, chanteur-pianiste et chirurgien. Good game.

À **KB**, le paytron's, bad student mais jamais dernier à la descente de mousse et de pipas bien salées, bravo pour ta jolie petite famille.

À **Thomas**, mon parrain de médecine et lanceur de saucisses, au bonheur que tu as trouvé avec **Caro** et **BB Brune** (je voulais la caler).

À **Zoé**, pour ta gentillesse et ton amitié.

À **Jeanneton**, ton esprit et tes histoires ne cessent de me fasciner..!

À **Gaspard « GGROUT »**, mon binôme, mon équipe dans les meilleurs et les pires moments de cet internat. Aussi bon pour gérer la leptospirose ghetto que la réalisation du ti punch, un peu fétiche quand même, com-plè-tement ... J'espère que l'on réalisera notre rêve de travailler ensemble plus tard. Merci à **Lalie** de t'accompagner partout au rythme tropical !

À **Camille**, qui ne m'a plus quittée depuis cette première soirée internat où nous avons découvert notre passion commune (toi-même tu sais), avant de faire des beaux voyages avec et partagé de nombreux fous rires, à l'hôpital et en dehors. J'espère que tu sais combien je t'admire et chéris notre amitié.

Aux copains d'externat et d'internat : à mon bro Damien et sa jolie famille, il signore Adri l'Alchi, Charlène, Adam, Baptiste, C'est Qui Seb, Jasmine (enfin revenue au bercail), Dada à la plus belle moustache, ce BG de Doudou et à Marine (félicitations !), Laurent « l'animal » Mhanna, Vava le surfeur radio, Ben le surfeur neuro, Thomas (fous ta cagoule !) et Élé, Amazigh, Vincent, Nina, Marie Pif, Elsa, Ségo...

À Mathilde de m'avoir donné le courage de choisir cette spécialité.

Aux arracheurs et redresseurs de dents : **Amaury** de supporter Alba depuis toutes ces années, encore bravo pour ce beau mariage avec **Anaïk**. À ta co-gérante, **Florian** alias la Beauté, et au beau **Renaud** qui l'accompagne. À **Cécile « La Bouysse »** pour nos chambrages qui n'en finissent pas, à **Mélo** la DJ officieuse des soirées, à **Sylvain**, toujours potes malgré notre aversion réciproque pour le club de rugby de l'autre, à **Thomas « Z »** de repousser les limites de l'humour, mais aussi du corps humain en festival, à **Joffrey « tonton gênant »**, à **Léo, Lucie** !

À *mes maîtres et seniors*, à l'immense chance que j'ai eu d'apprendre mon métier à vos côtés.

Au **Dr Leonardo Astudillo**, pour m'avoir fait découvrir Pubmed, qu'on pouvait faire la visite assis sur une chaise dans le couloir, mais aussi pour les haïkus et les conférences de philo dans la voiture en rentrant de Purpan ! Au **Pr Arlet** pour sa transmission de la sémiologie et son humour, au **Dr Grégory Pugnet** avec qui je n'ai malheureusement pas eu la chance de travailler dans le service.

Au **Pr Maria Soto** pour tout ce que tu m'as inculqué de la gériatrie, et au **Dr Julien Delrieu** pour tout ce que tu m'as appris sur le cerveau (et que j'ai en partie oublié!). Au **Dr Ingrid Binot**, mère chatale et mère canine, je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi. À **Paro** aussi !

Au **Pr Laurent Alric**, pour sa bienveillance pendant mon stage et tout ce que j'y ai appris, au **Dr Matthieu Guivarch**, pour les visites rires et chansons, les canulars téléphoniques et le perfectionnement de ma technique d'imitation (il m'a aussi appris un peu de gastro-entérologie). Au **Dr Nicolas Sigur** le fan d'Évelyne Thomas !

Au **Dr Marie-Angèle Robic**, pour ta patience envers moi et tout ce que tu m'as appris sur ta spécialité. Au **Dr Delphine Bonnet**, et à la regrettée **Dr Sophie Thébault**.

Au **Dr Marie Seniow** qui m'a presque tout appris de la rhumatologie avec les **Prs Cantagrel, Laroche** et **Constantin** et les **Drs Marijke Decrock, Marine Eischen, Yannick Degboe, Bénédicte Jamard** et **Laurent Zabraniecki**.

Au **Pr Daniel Adoue**, pour tout ce que vous m'avez transmis de notre spécialité, votre patience et votre gentillesse.

Au **Dr Pierre Cougoul** pour tout ce que tu m'as appris, merci de continuer à supporter Thibault avec tendresse depuis le 1^{er} semestre. Aux **Drs Karen Delavigne, Sylvie Ollier et Maxime Pontac** pour votre accueil lors de mon passage à l'HDJ.

À l'équipe de l'hôpital Ducuing et ce que j'ai appris auprès de vous : **Drs Martin Michaud, Marie-Jo Ferro, Corinne Couteau** (promis je vais moins râler), **Florian Catros, Stéphanie Broussaud, Sébastien Fontaine, Sophie Ancellin, Camille Fourcade, Jean Le Grusse, Sunniva Ranaivojaona**, et bien sûr au **Dr Francis Gaches** pour tout ce que tu m'as transmis sur la médecine interne, l'humanité, et la confiance que tu m'as accordée.

Au génial **Dr Clément Gaudin** et ses histoires par milliers, qui a fini par adopter les Crocs de Gaspard, aux **Drs Delphine Bréchemier et Stéphanie Lozano** les boss de l'EMOG. J'ai été très heureux pendant ce semestre, et il me tarde tellement de revenir travailler avec vous !!

Aux **Drs Marlène Masquère, Thomas Gémar, Gersende Dao, Yves Cadroy, Michael Piwowarczyk, Simon Dietlin** de m'avoir accueilli pour ce super rempla aux Minimes, et la belle médecine que vous y faites ensemble.

Au **Pr Pierre Delobel** pour ta gentillesse infinie, ta pédagogie et ta connaissance de cytochromes dont je n'ai jamais entendu parlé, aux **Prs Bruno Marchou et Patrice Massip** pour votre enseignement de l'infectiologie, au **Pr Guillaume Martin-Blondel** pour ENTEICO, ta pédagogie et ta patience. Aux deux belles gosses du SMIT j'ai nommé les **Drs Alexa Debard et Lucie Lelièvre** ! À la meilleure des chefs de clinique, le **Dr Pauline Lansalot-Matras**. Au **Dr Lydie Porte** pour les malaises pendant l'astreinte, les virées à moto à Raugeuil, et pour ton amitié. Et enfin au **Dr Muriel « Mumu » Alvarez** : de cette conf en D2 sur les IST où je t'ai découverte (et c'était pas triste), en passant par nos visites au secteur rouge avec debrief hystérique de GoT, jusqu'au bouclier de Brennus (merci Philou !), je n'ai jamais cessé de t'admirer et de t'aimer (« lèche-botte » elle va dire).

À la géniale **Dr Sophie Arista**, pour ce super semestre à Auch, où tu m'as beaucoup appris avec le bon **Dr Thomas Faurie** (et bèh !! chapouveau !) qui me trimballait dans la voiture des secrets, aujourd'hui heureux parent avec **Carole** de la jolie **Alix**. Aux **Drs Sondess Hadj Khelifa, Karine Salignon, Eric Jehle**.

À la réa poly de Purpan et de l'IUC : au **Pr Stein Silva** et au **Dr Béatrice Riu** de m'avoir accueilli dans votre service, où j'ai tant appris... Au **Dr Edith Hourcastagnou** pour ces gardes sanglantes (bloody sunday #tupassestoutcequet'asdanslefrigo), au **Dr Sihem Bouharaoua** pour nos journées paisibles au déchocage (blague), à la team de l'Oncle-Paul : au **Dr Guillaume Ducos** pour ton humanité et ta bienveillance, mais aussi pour les CV fous rires avec les sarbacanes pour embêter la géniale **Dr Muriel « capitaine » Picard**, au **Dr Jean Ruiz** de m'avoir appris à piquer dans toutes les veines et à défendre mes prescriptions d'antifongiques. Aux **Drs Hélène Vinour, Véronique Ramonda, Caroline Perrin, Céline Derreumaux, Claire Bonnet**, à mes géniaux internes séniorsisés **Paul Bousquet, Édouard « Doudou » Naboulsi et Benjamine Sarton**, et aux autres séniors du pôle AR connus en garde, à vous tous pour votre bienveillance et l'extraordinaire métier que vous faites.

Au **Dr Olivier Toulza**, pour ton humour, ta gentillesse mais aussi pour l'affaire des contentions il y a quelques années qui me fait encore bien marrer ! Au **Dr Bernard Fontan**, je te souhaite le meilleur pour ta vie de jeune retraité !

Aux séniors de toutes les spécialités avec qui j'ai eu plaisir à travailler, **Nico Guibert, Paul Guerby, David Rousset, Mathieu Houlès, Thierry Voisin** et tous les autres...

À tous mes co-internes,

À **Claire** la meilleure, pour les chansons dans la voiture et les petits-dèj en post-garde immédiat au Bibent, et nos acolytes **Sophie** et **Clément**, j'ai vécu avec vous mes débuts d'interne toujours dans l'entraide et la bonne humeur.

À **Axelle** avec qui j'ai découvert la gériatrie dans un service difficile mais qui nous a fait grandir.

À **Stella, Marie** et **Katrina**, pour semestre en gastro-entérologie/médecine interne.

À mes cointernes de rhumato, **David** La Geige, **Cécile, Hélène, Magali, Guillaume** et encore les 3 premiers cités.

À **Reda** pour snapchats et canulars en folie, **Aurélié** et **Mathias**.

À **Martin** « **MGAUT** », « faut lui faire dees gaaazz » le meilleur d'entre nous (félicitations pour le petit deuxième !), le trio infernal que nous formions avec Gaspard et les kilogrammes de R-beenda prescrits (« c'est du poison ça ! »). J'ai vécu les meilleurs moments de mon internat avec vous deux.

À la terrrrrible bande du SMIT, avec **Simon** et **Margot** les Lourdais, **Mathilde** de La Férouette, **Camille, Marie G** et **Morgane**, à **Gaspard** encore en traque du typhus murin.

À mon **Pedro**, qui en mêlant neurologie et médecine interne est parvenu à réaliser un myélogramme en même temps qu'une PL, good job bro ! Pour nos euromillions et rejouer tous les jours les Visiteurs avec Thomas, à tous les copains de l'internat d'Auch.

À mes géniaux co-internes de réa polyvalente : **Loïc** « le bellâtre » pour nos gardes foireuses et ta **Cyndie** qui me posait les patients en vrac du BU à 6h30 du mat', **Edouard** ce beau gosse adepte de siestes et de chaussettes trouées, **Laeti** la vigneronne, **Pierre** pour les clopes réparatrices, **Anne-Cé, Charlotte** et **Maëlys, Thomas** et **Elena** « les socles », merci pour tout ce que vous m'avez apporté pendant ce semestre.

À **Adam** le catalano-réunionais, **Céline** et **Julie**, tous futurs gériatres, merci pour ce super semestre en cardiogériatrie.

À **Marie, Mélanie** et **Délia** pour votre sympathie et ces quelques mois de plus à Ducuing.

À mes co-internes de médecine interne, avec qui j'ai travaillé de près ou de loin, **Marie** pour ton aide et ta gentillesse, Xavier, Ondine, Tiphaine, Morgane, Xavier et tous les autres.

À toutes les équipes IDE, AS, ASH, secrétaires et cadres de santé des services dans lesquels je suis passé : Le Tallec, Secteur A, MI Alric, Rhumatologie, Joseph Ducuing, mon secteur B chéri, le SMIT, MI Auch, la réa polyvalente Purpan et IUCT, secteur D.

Une spéciale dédicace à celles et ceux qui sont devenu(e)s mes ami(e)s, et qui se reconnaîtront, merci pour tout.

Un grand merci à **Aurélien Sokal**, pour le travail de sape de cette étude, les extractions et le recueil des données de la partie traitement, puis notre collaboration pour en faire un bel article. Je suis ravi de travailler avec toi. Aux ARC de CARMEN et du CNR pour leur aide précieuse, aux chefs toulousains et parisiens du centre de référence pour leurs relectures attentives.

À tous ceux que j'oublie...

Table des matières

1. Introduction.....	1
1.1. Généralités sur le purpura thrombopénique immunologique de l'adulte.....	1
1.1.1. Définitions	1
1.1.2. Épidémiologie	2
1.1.3. Physiopathologie	2
1.1.4. Bilan diagnostique	4
1.1.5. Prise en charge thérapeutique du PTI primaire	5
1.2. Particularités du PTI chez le sujet âgé.....	7
1.2.1. Épidémiologie	7
1.2.2. Diagnostic	7
1.2.3. Sévérité des manifestations hémorragiques.....	8
1.2.4. Histoire naturelle	11
1.2.5. Particularités du traitement du PTI chez le sujet âgé	12
1.3. Justification de l'étude et objectifs.....	15
1.3.1. Justification de l'étude	15
1.3.2. Objectifs	16
2. Matériel et méthodes	17
2.1. Schéma de l'étude	17
2.2. Population source	17
2.3. Population d'étude.....	18
2.4. Cas et témoins	18
2.5. Critères de jugement	18
2.6. Analyses statistiques	20
2.7. Respect des règles d'éthique.....	20
3. Résultats.....	21
3.1. Sélection de la population.....	21
3.2. Objectif principal : description et comparaison des deux groupes de patients	22
3.2.1. Caractéristiques au diagnostic de PTI des patients inclus	22
3.2.2. Description des saignements graves au diagnostic de PTI dans les deux groupes	24
3.2.3. Description des manifestations hémorragiques selon la numération plaquettaire dans les deux groupes	26
3.3. Traitements de première ligne et réponse, traitements de deuxième ligne.....	28
3.3.1. Traitement de première ligne et réponses au traitement.....	28
3.3.2. Traitement de deuxième ligne	29

3.4. Identification des facteurs associés à un risque hémorragique dans le groupe de patients d'âge ≥ 80 ans	29
3.3.1. Saignements de tout type	29
3.3.2. Saignements muqueux.....	30
3.3.3. Saignements graves	30
4. Discussion	33
5. Conclusions.....	37
Références.....	38

1. Introduction

1.1. Généralités sur le purpura thrombopénique immunologique de l'adulte

1.1.1. Définitions

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est la plus fréquente des cytopénies auto-immunes de l'adulte et de l'enfant. Il se caractérise par une thrombopénie isolée, en rapport avec la présence d'anticorps dirigés contre les plaquettes entraînant leur destruction prématurée, ainsi qu'un défaut de leur production dans la moelle hématopoïétique. Cette thrombopénie peut être à l'origine de symptômes hémorragiques cutanés, muqueux ou viscéraux, de gravité variable.

Si l'ancien seuil diagnostique correspondait à un taux de plaquettes $< 150 \times 10^9/L$ [1], un groupe de travail international a proposé en 2009 une nouvelle terminologie et de nouvelles définitions pour le diagnostic et la prise en charge du PTI, avec un abaissement de ce seuil à un taux $< 100 \times 10^9/L$ [2], d'une part du fait de la variabilité de la valeur normale selon les populations et les ethnies ainsi que pendant la grossesse, d'autre part en tirant conclusion des résultats d'une étude prospective publiée en 2006 qui montrait que parmi une population de 191 patients en bonne santé avec un taux plaquettaire compris entre 100 et $150 \times 10^9/L$, la probabilité de développer une thrombopénie isolée $< 100 \times 10^9/L$ à 10 ans était particulièrement faible (6,9% , intervalle de confiance à 95% - IC95% : 4-12) [3]. Ce seuil diagnostique est depuis utilisé dans les recommandations nationales françaises [4], américaines [5] et internationales [6], ainsi que dans la littérature publiée depuis.

On distingue dans la définition de la maladie les notions de PTI primaire et secondaire, dont l'histoire naturelle et les traitements diffèrent. Le PTI secondaire se définit par une thrombopénie auto-immune associée à une autre pathologie, qu'elle soit néoplasique (hémopathies malignes, notamment lymphoïdes), virale (virus de l'immunodéficience humaine - VIH, virus des hépatites B - VHB et C - VHC, cytomégalovirus - CMV, Epstein-Barr virus - EBV), auto-immune systémique (particulièrement le lupus érythémateux disséminé - LED), ou en rapport avec un déficit immunitaire primitif. En l'absence de ces pathologies, le PTI est dit primaire.

On distingue trois phases évolutives de la maladie : le PTI « nouvellement diagnostiqué », évoluant depuis moins de 3 mois, le PTI « persistant » entre 3 et 12 mois d'évolution sans rémission spontanée, et le PTI « chronique » au-delà de 12 mois d'évolution. Par ailleurs, la maladie est dite réfractaire en cas de persistance d'une thrombopénie malgré plusieurs lignes de traitements, incluant la splénectomie.

1.1.2. Épidémiologie

La prévalence du PTI a été estimée à 9,5 pour 100 000 habitants en 2006 aux États-Unis [7], tandis qu'elle atteignait 50,3 pour 100 000 habitants au Royaume-Uni en 2011 [8].

L'incidence a été estimée entre 2,9 [9] et 3,9 personnes-années dans les études épidémiologiques [10]. Deux pics d'incidence ont été mis en évidence : le premier chez l'enfant de 1 à 5 ans, le second chez l'adulte après 60 ans [9-11], avec une incidence augmentant avec l'âge [11], jusqu'à 9/100 000 personnes-années chez l'homme de plus de 75 ans [9, 12].

Bien qu'une prédominance féminine soit décrite tous âges confondus, le *sex-ratio* s'inverse chez l'enfant et l'adulte après 60 ans, chez qui la pathologie atteint préférentiellement les hommes [9-12].

Il semble par ailleurs exister une variation saisonnière dans l'incidence de la maladie : dans une étude de cohorte du Centre National de Référence de l'hôpital Henri Mondor, on observait en effet une incidence plus importante de PTI aux mois de janvier et février en comparaison au mois d'août, de manière superposable à celle de la grippe saisonnière, suggérant un possible rôle de facteur déclenchants des virus grippaux dans la physiopathologie complexe du PTI [13].

La proportion de PTI secondaires a été estimée à environ 20% des PTI nouvellement diagnostiqués au moment des nouvelles recommandations de 2009 [14], proportion confirmée par une étude épidémiologique réalisée sur les bases de données de l'Assurance Maladie en France (18,0%) [9]. La majorité des PTI secondaires étaient associés à des hémopathies malignes (37,8%), à des pathologies auto-immunes systémiques (13,7%), et aux syndromes myélodysplasiques (12,9%). Les infections virales chroniques y étaient plus rarement associées (5,2% pour le VIH, 1,0% et 0,8% pour les hépatites C et B, respectivement). La fréquence des PTI secondaires augmentait avec l'âge et était plus importante chez les sujets de sexe masculin [9], proportion retrouvée (20,3%) dans les résultats d'une cohorte prospective recensant tous les cas incidents de PTI nouvellement diagnostiqués dans la région Midi-Pyrénées [12].

Chez l'adulte, on estime qu'environ 70% des PTI nouvellement diagnostiqués évoluent vers la forme persistante, puis environ 60% vers la forme chronique [12].

1.1.3. Physiopathologie

Encore incomplètement comprise, la physiopathologie du PTI est la conséquence de plusieurs facteurs mêlant destruction périphérique des plaquettes par le système réticulo-endothélial après fixation d'auto-anticorps à leur surface, et défaut de leur production médullaire.

Existence d'un facteur humoral associé à la destruction plaquettaire

En 1951, Harrington *et al.* démontraient la présence d'un facteur humoral circulant dans le sang de patients atteints de purpura thrombocytopenique [15], lequel a par la suite été identifié comme

un auto-anticorps dirigé contre les plaquettes et responsable de leur destruction [16, 17]. La majorité de ces anticorps étaient dirigés contre les glycoprotéines de surface plaquettaires GPIIb/IIIa et GPIb/IX [18], mais aussi contre d'autres épitopes membranaires ou portions cytosoliques de ces protéines de surface [19, 20]. Ces auto-anticorps n'étaient en revanche détectables que chez 50 à 60% des patients atteints de PTI, et certains n'auraient pas toujours un effet pathogène [16, 18, 21], suggérant l'existence d'autres mécanismes physiopathologiques.

Destruction plaquettaire périphérique (rate, sang circulant)

Les complexes immuns formés par les auto-anticorps liés aux plaquettes sont reconnus puis séquestrés par le système réticulo-endothélial, avant leur destruction principalement dans la rate [22, 23]. Les macrophages spléniques semblent jouer un double rôle clé dans la pathogénèse de la maladie par leurs activités effectrice (phagocytose des complexes immuns) et présentatrice d'antigène, stimulant la réponse immune adaptative [24] en activant des lymphocytes T CD4+ auto-réactifs (T *follicular helper*) à la stimulation de lymphocytes B *via* l'interaction CD40/CD40-Ligand, qui se différencient en plasmocytes producteurs d'anticorps anti-plaquettes qui vont rester dans la rate ou atteindre la moelle osseuse. Des lymphocytes T CD8+ participent également à la destruction plaquettaire intra-splénique. Aussi, la polarisation Th1 des cellules CD4+, la diminution des lymphocytes T régulateurs et l'activation de voies de signalisation anti-apoptotiques de ces cellules participent à l'entretien de la réponse immune [24].

Défaut de production médullaire

On observe dans le PTI une diminution de maturation des mégacaryocytes et de la production plaquettaire, en lien :

- avec la réponse immune d'une part, puisque les mégacaryocytes expriment comme les plaquettes les antigènes GPIIb/IIIa et GPIb/IX, et se retrouvent ainsi cibles des macrophages médullaires et de la cytotoxicité anticorps-dépendante [25] ;
- avec un défaut de sécrétion de la thrombopoïétine (TPO, principal facteur de croissance plaquettaire) d'autre part : produite à un taux constant par le foie dans le PTI, et insuffisant pour stimuler la production plaquettaire médullaire [26, 27].

Facteurs génétiques prédisposants et facteurs environnementaux

Comme dans d'autres pathologies auto-immunes, des facteurs environnementaux infectieux (en particulier viraux) sont suspectés de jouer un rôle déclencheur (*trigger*) dans le PTI, par mimétisme moléculaire et réactions croisées des auto-anticorps. De même, des facteurs de prédisposition et polymorphismes génétiques ont déjà été rapportés dans le PTI, mais ces données sont à ce jour peu nombreuses et issues de cohortes de petite taille dans des populations particulières, et sont donc à interpréter avec précaution [24].

1.1.4. Bilan diagnostique

À ce jour, aucun examen suffisamment sensible et spécifique n'a été validé pour poser le diagnostic de PTI avec certitude. Le PTI reste un diagnostic d'élimination, reposant sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. La démarche diagnostique initiale aura donc vocation à éliminer une autre cause de thrombopénie isolée parmi les diagnostics différentiels, mais aussi à rechercher une cause secondaire au PTI. Ainsi, le dernier Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) sur le PTI [4], propose une prise en charge diagnostique simple basée sur l'interrogatoire (avec notamment la recherche de nouvelle prise médicamenteuse), l'examen clinique et une liste d'examens paracliniques de première intention, nécessaires pour exclure les principaux diagnostics différentiels et visant à ne pas méconnaître une cause de PTI secondaire. Des examens de deuxième intention peuvent être nécessaires au diagnostic, cependant leur réalisation ne doit pas être systématique mais guidée par le contexte clinique ou en cas de doute ou de difficulté diagnostique. Enfin, certains examens sont considérés comme inutiles. La liste de ces examens est détaillée dans le Tableau 1.

Tableau 1. Tableau de synthèse indiquant les examens à réaliser devant une suspicion de PTI, d'après le Protocole National de Diagnostic et de Soins de 2017 [4].

Examens systématiques	Examens en fonction du contexte ou d'intérêt discuté	Examens inutiles
<ul style="list-style-type: none"> - Hémogramme sur tube citraté si doute sur fausse thrombopénie à l'EDTA - Frottis sanguin analysé par l'hématologiste biologiste - Électrophorèse des protéines sériques ou dosage pondéral des immunoglobulines - Sérologies VIH - Sérologies VHB et VHC - Bilan hépatique - Anticorps antinucléaires - Créatinine, hématurie - TP, TCA, fibrinogène - Groupe sanguin, agglutinines irrégulières dans les formes sévères 	<ul style="list-style-type: none"> - Myélogramme associé à un caryotype et/ou une FISH - Recherche d'un anticoagulant circulant, anticorps anti-cardiolipides, anticorps anti-bêta2GPI - TSH et anticorps anti-thyroïde - Chez l'adulte, recherche d'une infection par <i>Helicobacter pylori</i> (Breath-test à l'uréase ou recherche d'antigène dans les selles) - Échographie abdominale, systématique pour certains, en particulier si une splénectomie est envisagée - Immunophénotypage des lymphocytes circulants - Immunofixation des protéines sériques - Durée de vie isotopique et siège de destruction des plaquettes - Anticorps anti-plaquettes par MAIPA - Sérologies virales autres que VIH, VHB, VHC, uniquement si contexte clinique évocateur 	<ul style="list-style-type: none"> - Temps de saignement - Dosage du complément - Dosage de la TPO et recherche de plaquettes réticulées

Abréviations : PTI : purpura thrombopénique immunologique ; EDTA : éthylène diamine tétra-acétique ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; TP : taux de prothrombine ; TCA : temps de céphaline activée ; FISH : *fluorescence in situ hybridization* ; TSH : *thyroid stimulating hormon* ; MAIPA : *monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens assay* ; TPO : thrombopoïétine.

1.1.5. Prise en charge thérapeutique du PTI primaire

Appréciation de la gravité

Le risque hémorragique chez l'adulte est apprécié par un score établi sur la base des travaux de Khellaf *et al.* en 2005 [28] : sur une population de 60 patients présentant un PTI avec une thrombopénie sévère $< 20 \times 10^9/L$, un score hémorragique basé sur l'examen clinique était établi : en cas de score ≤ 8 , les patients étaient traités par corticothérapie seule à 1 mg/kg/jour (n=39), alors qu'ils recevaient la corticothérapie associée à des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) en cas de score > 8 (n=21). En suivant cette attitude simple, aucun décès n'a été constaté et aucun patient n'a présenté de saignement menaçant le pronostic vital. La prescription d'IgIV a été épargnée chez la moitié des patients, et la durée d'hospitalisation raccourcie dans le groupe traité par corticothérapie seule ($3,4 \pm 5,6$ contre $8,7 \pm 8,8$ jours, $p=0,02$). Le score hémorragique est détaillé dans le Tableau 2.

Tableau 2. Score hémorragique utilisable dans le PTI de l'adulte pour guider la prescription d'immunoglobulines intraveineuses*, d'après Khellaf *et al.* [28].

Âge		Saignement gastro-intestinal	
> 65 ans	2	Saignement digestif sans anémie	4
> 75ans	5	Saignement digestif avec anémie	15
Saignement cutané		Saignement urinaire	
Purpura pétéchial localisé	1	Hématurie macroscopique sans anémie	4
Purpura ecchymotique	2	Hématurie macroscopique avec anémie	10
Purpura pétéchial avec localisations multiples	3	Saignement du système nerveux central (SNC)	
Purpura pétéchial généralisé	3	Saignement du SNC ou saignement avec mise en jeu du pronostic vital	15
Purpura ecchymotique généralisé	4	* Pour chaque rubrique, seul le score le plus élevé est pris en compte	
Saignements muqueux			
Épistaxis unilatérale	2		
Épistaxis bilatérale	3		
Bulles hémorragiques spontanées ou gingivorragies spontanées	5		

Indications thérapeutiques et objectifs du traitement

Le dernier PNDIS [4] propose un seuil de plaquettes $< 30 \times 10^9/L$ pour l'introduction d'un traitement, à partir duquel apparaissent les manifestations cutanées et muqueuses qui précèdent généralement les manifestations hémorragiques viscérales plus graves. Ce seuil peut être amené à $50 \times 10^9/L$ dans certaines conditions (geste chirurgical, préparation à l'accouchement en fin de grossesse, chez le patient de plus de 70 ans, en cas de comorbidités pouvant majorer le risque hémorragique (hypertension artérielle, insuffisance rénale) et/ou de prise concomitante d'antiagrégant plaquettaire ou d'anticoagulant). L'abstention thérapeutique peut néanmoins être admise, sous certaines conditions.

L'objectif thérapeutique est d'obtenir l'arrêt du syndrome hémorragique, et une numération plaquettaire mettant à l'abri du risque de saignement.

Une réponse complète au traitement est définie par un taux de plaquettes $> 100 \times 10^9/L$ avec absence de saignement. Une réponse partielle est définie par une numération plaquettaire $> 30 \times 10^9/L$ associée à une augmentation des plaquettes d'au moins deux fois la numération plaquettaire initiale, et à l'absence de signes hémorragiques.

Traitements de première ligne

Le traitement de première intention du PTI nouvellement diagnostiqué de l'adulte repose sur la corticothérapie (prednisone à 1 mg/kg/jour) pour une durée de 3 semaines, avant une phase de décroissance rapide sur une semaine. La dexaméthasone à 40 mg/jour pendant 4 jours est une alternative à la prednisone [4, 29]. Il est recommandé d'associer les IgIV à 1g/kg à J1 (renouvelable une fois dans les 3 jours) en cas de score hémorragique élevé > 8 [28, 30, 31]. Les transfusions de concentrés plaquettaires sont réservées aux situations où le syndrome hémorragique met en jeu le pronostic vital à court terme, en association à la corticothérapie et aux IgIV. Dans ces situations de gravité, le recours rapide aux agonistes du récepteur à la TPO et au rituximab peut être envisagé [4].

Traitements de deuxième ligne

Les traitements de deuxième ligne sont recommandés en cas d'inefficacité et/ou de recours trop fréquent aux traitements de première ligne, ou en cas de PTI persistant ou chronique avec numération plaquettaire $< 30 \times 10^9/L$, ou en cas de manifestation ou de risque hémorragique. La stratégie de choix parmi les traitements existants ne fait l'objet d'aucun consensus. Leur prescription est donc à adapter à chaque situation clinique (âge, comorbidités, activités sportives ou professionnelles à risque de traumatisme, importance du syndrome hémorragique et de la profondeur de la thrombopénie, réponse aux traitements antérieurs, contre-indications, coût, mais aussi choix et préférences du patient).

Avant l'avènement d'autres thérapies de deuxième ligne, la splénectomie était considérée comme le traitement de référence du PTI chronique. Elle est recommandée après au moins 12 mois d'évolution [4, 5]. Dans les études rétrospectives, le succès thérapeutique était atteint chez 2/3 des patients, avec néanmoins un taux de rechute estimé à environ 25% des patients splénectomisés [4, 32, 33]. Les principaux risques à long terme sont d'ordre infectieux (infections à germes encapsulés), et cardio-vasculaires (thrombotiques), et restent à comparer aux autres stratégies thérapeutiques de deuxième ligne.

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 dirigé contre les lymphocytes B. Son utilisation permet une réponse initiale relativement rapide dans un délai de 2 à 8 semaines, avec environ 60% de succès, mais l'efficacité à long terme est plus modeste, puisque le taux de réponse prolongée est d'environ 40% à 2 ans, et 20 à 30% à 5 ans [34-39]. Outre le risque allergique rare mais potentiellement grave à l'administration du produit, les principaux effets indésirables sont des hypogammaglobulinémies et un risque infectieux faible mais prolongé [40]. Il est utilisé en France

dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation, et l'administration en 2 doses de 1000 mg espacées de 14 jours est actuellement conseillée [4].

Deux agonistes du récepteur de la TPO (AR-TPO) sont disponibles pour le traitement du PTI. Plusieurs essais cliniques prospectifs, randomisés contre placebo ainsi que leurs études d'extension ont montré que l'eltrombopag [41-45] et le romiplostim [46-48] permettent une réponse significative chez plus de 70% des patients atteints de PTI primaire en échec de traitement de première ligne. Il est par ailleurs possible de changer d'agoniste en cas d'échec ou de mauvaise tolérance de l'un. Par leur mode d'action, qui consiste en la stimulation de la production centrale de plaquettes afin de pallier la destruction périphérique, ces deux médicaments ont un effet principalement suspensif, bien que des cas de rémission prolongée après arrêt du médicament aient été décrits [49]. Du fait de leur facilité d'utilisation (possibilité d'ajustements posologiques, prise journalière *per os* pour l'eltrombopag, injection hebdomadaire sous-cutanée pour romiplostim), ces médicaments sont de plus en plus utilisés avant même la phase chronique de la maladie [50]. Ils sont à éviter ou à utiliser avec précaution chez les patients atteints d'hépatopathie chronique ou ayant des facteurs de risque de thrombose. Des effets indésirables thrombo-emboliques [51] et de fibrose réversible de la moelle osseuse [52] ont été décrits, et la toxicité en cas d'utilisation à long terme reste à préciser.

Enfin, d'autres médicaments, immunosuppresseurs ou non, sont toujours utilisés après avis spécialisé et pour la plupart hors AMM. Leur efficacité est lente, et leur effet plus modeste que les traitements cités ci-dessus. Parmi eux, on peut citer la ciclosporine, le danazol, la dapsone, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil.

1.2. Particularités du PTI chez le sujet âgé

1.2.1. Épidémiologie

Comme nous l'avons vu, le PTI connaît un deuxième pic d'incidence chez l'adulte de plus de 60 ans [9-12], incidence qui augmente avec l'âge, jusqu'à 9/100 000 personnes-années chez l'homme de plus de 75 ans en France (IC95% : 8,21-9,95) [9]. Le *sex-ratio* tend à s'équilibrer entre 60 et 74 ans, puis s'inverser avec une atteinte préférentiellement masculine au-delà de 75 ans [9,12].

1.2.2. Diagnostic

Les dernières recommandations ne précisent pas de spécificité pour poser le diagnostic de PTI chez le sujet âgé, en dehors d'un point qui mérite une considération particulière : si l'incidence du PTI augmente avec l'âge, c'est également le cas de certaines pathologies responsables de PTI secondaires, à savoir les syndromes myélodysplasiques (SMD) et les hémopathies malignes. Concernant les SMD, leur recherche par la réalisation d'un myélogramme est actuellement recommandée devant un tableau de PTI si le patient est âgé de plus de 60 ans [4, 6], ceux-ci pouvant se compliquer de thrombopénie. En revanche, il n'est pas recommandé de réaliser de bilan biologique ou d'imagerie systématique à la

recherche d'une néoplasie, leur recherche devant être avant tout guidée par le contexte et la clinique (syndrome tumoral, altération de l'état général).

Une attention devra également être prêtée aux médicaments reçus par le sujet âgé avant l'apparition de la thrombopénie. S'il convient d'éliminer une cause iatrogène avec des médicaments connus comme pouvant induire une thrombopénie (par des mécanismes autres que ceux décrits dans le PTI), certains ont été décrits comme susceptibles d'induire un PTI [53-56].

1.2.3. Sévérité des manifestations hémorragiques

Les données sur la corrélation entre l'avancée en âge et la sévérité du risque hémorragique au cours du PTI ont été un temps contradictoires dans la littérature. Le Tableau 3 synthétise les principales études dans lesquelles un lien entre âge et risque hémorragique chez les patients atteints de PTI a été recherché, avec leurs principaux résultats et conclusions. Certaines études ne retrouvaient pas d'association particulière entre âge et sévérité hémorragique : deux études rétrospectives, danoise sur 221 patients et italienne incluant 310 patients atteints de PTI ne décrivaient pas de différence significative en termes de saignements muqueux ou graves entre les patients de moins et de plus de 60 ans [11, 57]. En 2006, une série rétrospective italienne sur 178 patients d'âge > 65 ans atteints de PTI ne retenait pas d'influence de l'âge sur le score hémorragique au diagnostic, contrairement au sexe (52% de saignements chez les femmes contre 27% chez les hommes) et au taux de plaquettes (risque de saignement majoré en dessous de $30 \times 10^9/L$) [58]. Ces conclusions contrastent avec des résultats plus anciens retrouvant plus de saignements graves et une surmortalité avec l'avancée en âge dans les travaux de Guthrie *et al.* [59] puis de Cortelazzo *et al.* en 1991, qui décrivaient une majoration du risque de complications hémorragiques graves passant de 0,4% par an chez les patients de moins de 40 ans à 10,4% par an chez ceux de plus de 60 ans (risque relatif - RR=28,9, $p<0,01$) [60]. Dans une analyse combinée de séries de cas dans la littérature, Cohen *et al.* rapportaient, en comparant les patients de moins de 40 ans et les sujets d'âge supérieur à 60 ans avec une thrombopénie persistante < $30 \times 10^9/L$, un risque d'hémorragie fatale passant de 0,4% par an à 13% par an et un risque de mortalité à 5 ans passant de 2,2% à 47,8% [61].

Les données plus récentes laissent moins de place à la controverse. Une série rétrospective française identifiait 30% de saignements graves au diagnostic dans une cohorte de 47 patients âgés de 60 à 82 ans [6], comme dans la cohorte de 525 patients âgés de plus de 60 ans en Chine (28,8% de saignements graves au diagnostic), dans laquelle l'âge associé au taux de plaquettes apparaissait comme un facteur de risque de saignement sévère [63]. Dans une étude cas-témoins rétrospective du centre national de référence en 2011, incluant 152 patients atteints de PTI en France, les manifestations hémorragiques étaient plus fréquentes mais aussi plus sévères chez les patients de plus de 70 ans en comparaison aux plus jeunes, avec une association significative de l'âge > 70 ans avec le risque hémorragique (OR 3,5 ; IC95% [1,4-8,8]) [64].

Tableau 3. Synthèse des principales études s'intéressant au lien entre âge et risque hémorragique, et principaux résultats.

Auteurs	Année/Pays	Nombre de patients inclus	Type d'étude	Période d'inclusion	Âges (années)	Résultats principaux
Guthrie <i>et al.</i>	1988 États-Unis	40	Rétrospective	1954 - 1983	≥ 45 (45-93)	<ul style="list-style-type: none"> • 30% d'hémorragies graves, 35% de mortalité
Cortelazzo <i>et al.</i>	1991 Italie	117	Rétrospective	1982 - 1989	< 40 vs > 60 (16-84)	<ul style="list-style-type: none"> • Plus d'hémorragies graves > 60 ans vs < 40 ans (10,4% vs 0,4%, RR = 28,9, p<0,01) • Antécédent hémorragique = facteur de risque d'hémorragie grave (RR=27,5, p<0,0005)
Frederiksen H, Schmidt K	1999 Danemark	221	Rétrospective	1973 - 1981	< 60 vs > 60	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de différence significative en termes de saignements muqueux (p=0,06) ou graves (p=0,09)
Cohen <i>et al.</i>	2000 Israël et États-Unis	1817	Analyse <i>poolée</i> de séries de cas dans la littérature	- 1998	< 40 vs > 60	<ul style="list-style-type: none"> • Risque d'hémorragie fatale : 0,4%/an chez < 40 ans vs 13% chez > 60 ans • Risque de mortalité à 5 ans si thrombopénie < 30 x 10⁹/L : 2,2% chez < 40 ans vs 48% chez > 60 ans
Vianelli <i>et al.</i>	2001 Italie	310	Rétrospective	1963 - 1997	< 40, 40-60 et > 60	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de différence significative en termes d'évènements hémorragiques mineurs ou graves entre les > 60 ans et les autres groupes (au diagnostic et pendant le suivi)
Bizzoni <i>et al.</i>	2006 Italie	178	Rétrospective	1981 - 1998	65-87	<ul style="list-style-type: none"> • 41% des patients avaient ≥ 1 saignement au diagnostic : 29% cutané, 12% muqueux, 0% parenchymateux • Pas d'influence de l'âge sur le score hémorragique
Daou <i>et al.</i>	2008 France	47	Rétrospective	1985 - 2000	60-82	<ul style="list-style-type: none"> • 77% des patients ≥ 1 saignement au diagnostic, avec 21% de saignement cutané, 56% au moins un autre site, dont 30% de saignements graves
Michel <i>et al.</i>	2011 France	152	Rétrospective	1997 - 2007	< 70 vs ≥ 70 (18-93)	<ul style="list-style-type: none"> • Plus de saignements au diagnostic dans le groupe ≥ 70 ans (82% versus 68%, p=0,07) • Score hémorragique médian plus élevé (4 vs 2, p=0,02) • Plus de saignements significatifs (49% vs 24%, p=0,02) • 3 saignements graves versus 0 chez les < 70 ans • Âge > 70 ans associé à un risque hémorragique avec OR 3,5 (IC95% : 1,4-8,8)
Zhou <i>et al.</i>	2012 Chine	525	Rétrospective	1980 - 2009	≥ 60 (60-91)	<ul style="list-style-type: none"> • 87,8% de saignements au diagnostic, dont 28,8% graves • L'âge et la numération plaquettaire étaient des facteurs de risque de saignements graves

Tableau 3 (suite). Synthèse des principales études s'intéressant au lien entre âge et risque hémorragique, et principaux résultats.

Auteurs	Année/Pays	Nombre de patients inclus	Type d'étude	Période d'inclusion	Âges (années)	Résultats principaux
Moulis et al.	2014 France	3771	Populationnelle	2009 - 2011	≥ 18	<ul style="list-style-type: none"> • Les adultes avec des saignements graves étaient plus vieux (âge médian 73 vs 60 ans, p=0,01) • Augmentation linéaire de l'incidence de saignements digestifs ou du système nerveux central avec l'âge • Les 5 décès observés étaient chez des patients de > 70 ans
Palandri et al.	2018 Italie	475	Prospective	1995 - 2017	< 65 vs ≥ 65	<ul style="list-style-type: none"> • Même fréquence de saignement de tout type au diagnostic • (37,9% versus 41,6%, p=0,45) • Plus d'hémorragies de grade 3-4 (5,8% vs 1%, p=0,002)
Palandri et al.	2018 Italie	526	Rétrospective	1981 - 2018	65-74 vs ≥ 75	<ul style="list-style-type: none"> • 25,5% d'hémorragies de tout type au diagnostic sur l'ensemble de la cohorte, dont 6,3% de saignements de grade 3-4 • Même taux de plaquettes au diagnostic • Chez les patients ≥ 75 ans, plus de facteurs de risque cardio-vasculaires et de traitements anticoagulants, et plus de saignements au diagnostic (32,2% versus 21,3%, p=0,005)
Piel-Julian et al.	2018 France	302	Prospective	2013 - 2017	18 - 94	<ul style="list-style-type: none"> • Âge non associé au risque de saignement de tout type ou muqueux • 75% des patients avec saignement grave avaient > 65 ans, 50% avaient > 80 ans • Âge > 80 ans associé au risque de saignement grave (OR 2,53 IC95% : 1,01-6,35)
Pontikoglou et al.	2019 Grèce	843	Rétrospective	1979 - 2018	≤ 65 vs > 65	<ul style="list-style-type: none"> • Même fréquence de saignements (hormis gynécologiques) de tout type, muqueux ou grave dans les 2 groupes

Une étude populationnelle de Moulis *et al.* [9] montrait une relation linéaire entre l'âge et la survenue de saignements digestifs ou du système nerveux central au diagnostic de PTI, tandis que Palandri *et al.* décrivaient plus de saignements graves au diagnostic (5,8% contre 1%, $p=0,002$) chez les patients âgés de plus de 65 ans en comparaison aux adultes plus jeunes au sein d'une cohorte prospective de 475 patients atteints de PTI [65]. Enfin, dans une étude de Piel-Julian *et al.* visant à établir les facteurs de risque hémorragiques au diagnostic de PTI, si l'âge n'était pas associé à un sur-risque de saignement de tout type ni de saignement muqueux, il l'était pour la survenue de saignement grave : au sein de cette cohorte prospective de 302 patients, 75% des saignements graves étaient décrits chez des patients de plus de 65 ans, et la moitié avaient plus de 80 ans. L'âge > 80 ans était associé au risque de présenter un saignement grave au diagnostic, avec un OR de 2,53 (IC95% : 1,01-6,35) [66]. Très récemment, une série rétrospective de 843 patients adultes atteints de PTI en Grèce ne rapportait pas non plus de différence de saignements de tout type entre les patients de moins et plus de 65 ans [67].

Les mécanismes physiopathologiques pouvant expliquer l'augmentation du risque hémorragique chez le sujet âgé ne sont pas connus, mais une dysfonction endothéliale est associée au vieillissement [68].

Il est à noter que tous ces travaux n'ont pas toujours utilisé les mêmes définitions de « sujet âgé » ou de « saignements graves », expliquant peut-être en partie la variabilité de l'incidence des événements hémorragiques. Aussi, on remarque que peu d'études fournissaient des résultats avec ajustement sur les autres facteurs de risque de saignement (hormis parfois le taux de plaquettes), et en particulier les comorbidités ou l'exposition à des traitements susceptibles de favoriser le risque hémorragique, tels que les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants, ou à l'inverse les traitements du PTI initiés durant le suivi. Dans l'étude de Piel-Julian *et al.*, l'exposition aux anticoagulants était en analyse multivariée la variable la plus fortement associée au risque de saignement grave au diagnostic de PTI, suggérant un biais d'indication (les patients les plus âgés sont plus fréquemment exposés aux anticoagulants et par conséquent présentent plus fréquemment de saignements graves).

1.2.4. Histoire naturelle

Comme nous l'avons vu plus haut, le PTI de l'adulte évolue dans près de 70% des cas vers la forme persistante, et dans près de 60% des cas vers la forme chronique dans l'étude de Moulis *et al.* [12]. Dans cette même étude, l'âge ≥ 65 ans n'était pas significativement associé à un sur-risque de passage à la chronicité (OR 1,19, IC95% : 0,53-2,67, $p=0,67$), comme dans un travail sur une cohorte prospective d'adultes atteints de PTI [69].

1.2.5. Particularités du traitement du PTI chez le sujet âgé

Indication thérapeutique

L'indication à l'introduction d'un traitement de première ligne admet quelques particularités chez le sujet âgé atteint de PTI. Il est admis comme chez l'adulte plus jeune qu'un taux de plaquettes $< 30 \times 10^9/L$ avec ou sans manifestations hémorragiques doit faire considérer l'introduction d'un traitement [2, 4-6]. Cependant, Mahévas *et al.* proposaient de considérer certaines des particularités du sujet âgé pour l'introduction d'une thérapeutique entre 30 et $50 \times 10^9/L$, à savoir la présence de manifestations hémorragiques, les antécédents hémorragiques, l'exposition à un traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant, mais aussi des considérations plus gériatriques à savoir le grand âge (> 75 ans), les comorbidités compétitives et le risque de chute [70]. Ces éléments sont en partie repris dans les dernières recommandations françaises [4]. D'autre part, le score de gravité hémorragique établi par Khellaf *et al.* en 2005 et guidant la prescription de première ligne de traitement a intégré les âges > 65 ans et > 75 ans comme facteurs aggravants, avec un gain de 2 et 5 points, respectivement. Ce score bâti sur avis d'experts est depuis largement recommandé et utilisé pour la prise en charge thérapeutique de première ligne du PTI, bien qu'aucune étude n'a validé ces seuils d'âge comme facteurs prédictifs d'hémorragies graves [28].

Traitement de première ligne

Chez le sujet âgé, le traitement de première ligne demeure la corticothérapie, qui paraît aussi efficace chez le sujet âgé que chez l'adulte plus jeune [62-64]. La prednisone et la dexaméthasone sont utilisables avec un même profil de tolérance chez le sujet âgé [29]. Une attention particulière doit être prêtée aux effets indésirables de la corticothérapie chez le sujet âgé, et une durée courte reste la règle dans les recommandations internationales [4-6]. Les IgIV peuvent être associées à la corticothérapie avec une efficacité remarquable [31] ou la remplacer en cas de contre-indication. Il s'agit cependant d'un traitement dont l'effet est suspensif, coûteux et qui présente des effets indésirables qui peuvent particulièrement toucher le sujet âgé, à savoir les risques de thrombose, d'insuffisance rénale aiguë et de surcharge cardio-pulmonaire [64, 71]. Lorsqu'elles sont utilisées chez le sujet âgé et en particulier en cas de comorbidités cardio-pulmonaires ou rénale, des adaptations de posologie, du mode d'administration et de surveillance (hydratation concomitante, monitoring de la fonction rénale et de l'examen clinique) semblent nécessaires.

Traitement de deuxième ligne

Le choix du traitement de deuxième ligne chez l'adulte ne fait à ce jour l'objet d'aucun consensus, y compris chez le sujet âgé. Pourtant, l'âge apparaît comme un facteur décisionnel important pour le clinicien : dans une étude visant à décrire les traitements non stéroïdiens du PTI en France avant la phase chronique peu après la commercialisation des AR-TPO (2009-2011), l'âge ≥ 65 ans était le seul facteur significativement prédictif pour le choix d'un traitement autre que la

corticothérapie. Le rituximab était le traitement le plus utilisé dans cette population (54,2%), de manière comparable aux patients plus jeunes (59,6%, $p=0,3$). Les AR-TPO et la dapsons étaient plus fréquemment prescrits chez les patients âgés de 65 ans et plus (24,8% contre 12,8%, $p=0,01$, et 17,6% contre 7,2%, $p=0,0008$, respectivement), contrairement à la splénectomie (16,4% contre 25,2%, $p=0,03$) [50]. Plus récemment, Palandri *et al.* décrivaient dans une cohorte italienne une même nécessité de traitement de deuxième ligne chez les patients d'âge < 65 ans et les patients plus âgés, mais ces derniers étaient moins fréquemment splénectomisés, recevaient moins de rituximab, mais plus d'AR-TPO ou de traitements immunosuppresseurs [65].

Le dernier PNDS insiste sur la personnalisation du traitement en tenant compte de l'âge, des comorbidités, du mode de vie et des préférences du patient, de son adhérence au traitement, ainsi que du coût [4]. L'avis et les préférences du patient ont une place prépondérante dans la décision thérapeutique. Les comorbidités, si elles sont sévères, peuvent d'ores et déjà répondre à la question de la faisabilité d'un traitement chirurgical (splénectomie) sous anesthésie générale, tandis que les antécédents hémorragiques, thrombotiques, infectieux et un passé d'immunodépression aideront le clinicien et le patient dans le choix de la thérapeutique la plus adaptée. Enfin, l'espérance de vie limitée et la présence de troubles cognitifs apparaissent comme des facteurs majeurs dans le choix thérapeutique. Dans les situations complexes, une décision pluridisciplinaire incluant l'avis du médecin spécialiste et celui du gériatre peut être utile à la décision. Dans une revue réalisée par les médecins du centre national de référence [70], des facteurs pouvant être pris en compte pour le choix du traitement de seconde ligne au cours du PTI chez le sujet âgé ont été repris dans les recommandations du PNDS au sein d'un tableau aidant à la décision thérapeutique (Tableau 4).

Bien que plusieurs travaux aient rapporté une moindre efficacité du rituximab avec l'avancée en âge [39, 72, 73], et que le taux de réponse à long terme soit modeste [74], son utilisation ne doit pas être restreinte chez le sujet âgé : en effet la durée de vie médiane sans rechute chez les patients répondeurs était > 2 ans dans une étude incluant des sujets âgés [39], ce qui peut en faire une option intéressante en particulier à visée d'épargne cortisonique ou en cas de contre-indication ou d'inefficacité des autres traitements de deuxième ligne. La principale limitation d'utilisation sera un passé infectieux ou d'immunodépression (hypogammaglobulinémie notamment) : les événements infectieux graves étaient certes rares (4,5%), mais 10 des 11 événements décrits dans l'étude de Khellaf *et al.* ont été rapportés chez des patients âgés de plus de 65 ans, avec 3 décès [39].

Si l'âge seul ne semble pas être un facteur de complications de la splénectomie, contrairement aux comorbidités, elle devrait préférentiellement être réalisée par voie laparoscopique plutôt que par laparotomie lorsqu'elle est considérée, afin de réduire les risques de complications post-opératoires, notamment hémorragiques [75, 76]. Outre le risque d'infections à germes encapsulés, le risque de thrombose post-splénectomie est à prendre en compte, et des cas de décès par maladie thrombo-embolique ont déjà été rapportés chez des patients âgés splénectomisés dans le cadre du traitement d'un PTI [33].

L'efficacité des AR-TPO a été démontrée dans plusieurs essais randomisés dans lesquels les patients âgés n'étaient pas exclus [41-48], avec peu d'effets indésirables à court et moyen terme. Néanmoins, peu d'études se sont focalisées sur la tolérance spécifique à la population âgée. Une analyse combinée de 5 essais cliniques évaluant l'eltrombopag a montré une incidence accrue de certains effets indésirables (asthénie, arthralgies, cataracte et constipation) et spécialement de l'apparition de maladie thrombo-embolique (9% des patients) chez les 446 patients âgés de 65 ans et plus en comparaison aux patients plus jeunes [77]. Michel *et al.* décrivaient, malgré une bonne tolérance globale, un risque similaire de développer un évènement thrombo-embolique chez les patients âgés de plus de 65 ans, ainsi qu'un risque majoré de saignement de grade ≥ 3 [78]. Dans les travaux récents de Palandri *et al* sur le PTI du sujet de plus de 65 ans, un traitement par AR-TPO était également associé à un sur-risque de thrombose [65]. Les antécédents de maladie thrombo-embolique doivent donc être sérieusement pris en considération chez le patient âgé, mais ne doivent pas être une contre-indication formelle dans la discussion, notamment si le taux de plaquettes sous traitement permet la poursuite d'un traitement anti-thrombotique. N'ayant pas été comparées dans un essai randomisé, aucune donnée ne permet à ce jour de recommander une molécule plus que l'autre. Le romiplostim présente l'avantage d'une injection sous-cutanée hebdomadaire, ce qui peut être intéressant chez certains patients, comme ceux atteints de troubles cognitifs ou ayant un nombre conséquent de médicaments à prendre quotidiennement par voie orale.

La dapsonsone et le danazol, malgré une efficacité relativement lente, gardent une place dans l'arsenal thérapeutique de deuxième ligne chez le sujet âgé atteint de PTI, considération faite des risques allergique et hémolytique pour la dapsonsone qui est un sulfamide, thrombo-embolique et de cancer prostatique pour le danazol par son effet androgénique. L'efficacité spécifique de la dapsonsone chez le sujet âgé n'est pas connue, tandis que quelques études ont décrit une certaine efficacité du danazol chez les femmes âgées [62, 79, 80].

Certains traitements immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofétil, ciclosporine) apparaissent comme des traitements plausibles, à adapter au cas par cas en cas d'échec ou de contre-indication des traitements cités ci-dessus.

Tableau 4. Facteurs pouvant être pris en compte pour le choix du traitement de deuxième ligne au cours du PTI du sujet âgé (d'après le PNDS 2017 et Mahévas *et al.* [4, 70]).

Facteurs pouvant être pris en compte dans le choix du traitement de deuxième ligne	Traitements de deuxième ligne			
	Splénectomie	Rituximab	Agonistes du récepteur de la TPO	Dapsone ou danazol
Avis et préférence du patient	OUI	OUI	OUI	OUI
Durée d'évolution < 1 an	NON			
Comorbidité(s) sévère(s)	NON		OUI	
Patient très âgé	NON			
Troubles cognitifs sévères			Préférer romiplostim	
Espérance de vie limitée	NON		OUI	
Antécédents d'infection sévère, d'hypogammaglobulinémie, exposition antérieure à une corticothérapie prolongée ou des immunosuppresseurs	À ÉVITER	À ÉVITER	OUI	
Antécédents ou facteurs de risque de thromboses veineuses et/ou artérielles	À ÉVITER	OUI	À ÉVITER	À ÉVITER pour le danazol
Site de séquestration splénique aux épreuves isotopiques (si réalisées)	OUI			

Abréviations : TPO : thrombopoïétine

Légende explicative pour l'utilisation du tableau	
NON	Élément contre-indiquant le choix de ce traitement de deuxième ligne
À ÉVITER	Élément amenant à déconseiller ce choix de traitement
	Élément sans influence déterminante sur le choix de ce traitement
OUI	Élément amenant à fortement conseiller le choix de ce traitement

1.3. Justification de l'étude et objectifs

1.3.1. Justification de l'étude

Compte-tenu de l'augmentation de l'espérance de vie et du vieillissement de la population, le diagnostic de PTI chez le sujet âgé est de plus en plus fréquent, et sa prise en charge requiert de prendre en compte les spécificités de cette population.

Comme nous l'avons vu plus haut, les patients d'âge ≥ 60 -65 ans atteints de PTI semblent présenter des manifestations hémorragiques plus fréquentes et plus graves en comparaison aux adultes jeunes [9, 61-66], bien que ces données soient controversées dans d'autres travaux [57, 58, 67], et cette limite d'âge (bien que variable selon les travaux : 65, 70, 75 ans...) peut modifier l'indication et le choix du traitement [4, 28, 50, 65]. Peu de données sont disponibles sur les facteurs associés au risque de saignement grave chez le sujet âgé, qu'il s'agisse des comorbidités ou de l'exposition aux médicaments augmentant le risque hémorragique [66].

Si l'âge avancé semble impacter la présentation et la gestion du PTI chez le patient de plus de 65 ans, les données sont manquantes chez le patient très âgé, dont la prise en charge pourrait représenter un véritable défi pour le clinicien : le poids croissant des comorbidités (cardio-vasculaires, néoplasiques, neurodégénératives), de la polymédication (incluant l'exposition à des médicaments favorisant le risque hémorragique, anti-thrombotiques particulièrement), de la iatrogénie, de la perte d'autonomie et les attentes du patient sont autant de facteurs susceptibles de modifier l'approche diagnostique et thérapeutique de la maladie. À notre connaissance, une seule étude, rétrospective et multicentrique, s'est attachée à décrire les différences entre les sous-populations de patients âgés et très âgés atteints de PTI (primaire et secondaire). Dans cette série, les patients très âgés (75 ans et plus (n=211), en comparaison aux patients âgés de 60 à 74 ans (n=315) avaient le même taux de plaquettes au diagnostic, mais plus de facteurs de risque cardio-vasculaires et étaient plus fréquemment exposés aux traitements anticoagulants. Ils présentaient plus fréquemment un saignement au diagnostic (32,2% contre 21,3%, p=0,005), mais le type et la gravité des saignements n'étaient pas précisés. Le traitement de première ligne et son taux de réponse étaient comparables. En deuxième ligne, les patients très âgés recevaient plus d'AR-TPO et moins de rituximab en comparaison aux patients âgés ; également, ils étaient moins fréquemment splénectomisés. Enfin, les incidences d'événements hémorragiques, thrombotiques et infectieux au cours du suivi étaient significativement plus élevées chez les sujets très âgés [81].

Ces résultats soulignent la nécessité d'études prospectives dans le sous-groupe des sujets très âgés atteints de PTI pour en confirmer les particularités.

1.3.2. Objectifs

L'objectif principal de cette étude était de comparer la présentation clinique et la prise en charge de patients très âgés (d'âge ≥ 80 ans) à celle de patient âgés (d'âge compris entre 65 et 79 ans) atteints de PTI primaire.

L'objectif secondaire était, chez les patients très âgés, d'étudier les variables associées à la survenue de saignement au diagnostic.

2. Matériel et méthodes

2.1. Schéma de l'étude

Nous avons mené une étude observationnelle cas-témoins au sein d'une cohorte prospective.

2.2. Population source

La population source était constituée à partir d'une population issue de la combinaison de deux cohortes cliniques : 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 de Créteil.

Le registre CARMEN est une cohorte clinique prospective, multicentrique, débutée le 1^{er} juin 2013 (NCT02877706). Son objectif est de recueillir de manière prospective et exhaustive des données sur le suivi des patients adultes incidents atteints de PTI dans l'ancienne région Midi-Pyrénées, soit un bassin d'environ 3 millions d'habitants [12]. La méthode est la suivante : tous les médecins internistes et hématologues de la région prenant en charge des patients atteints de PTI dans les hôpitaux publics (Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, et Centres Hospitaliers de périphérie) et 4 établissements privés (soit 23 centres au total) participent à l'étude. Chaque investigateur inclut les patients avec un diagnostic incident de PTI. Les caractéristiques du patient et celles de sa prise en charge sont recueillies de manière prospective. Le rythme de suivi n'est pas imposé par l'étude : chaque patient est suivi selon le rythme habituel de ses consultations ou hospitalisations. Les critères d'inclusion sont :

- âge \geq 18 ans,
- diagnostic de PTI incident (diagnostic < 3 mois) défini selon les recommandations françaises de la Haute Autorité de Santé (HAS) d'octobre 2009 par une thrombopénie $< 150 \times 10^9/L$, à l'exclusion des autres causes de thrombopénie [1],
- patient suivi dans la région Midi-Pyrénées,
- non-opposition du patient à la collection des données.

Le registre du Centre National de Référence est une cohorte clinique incluant de manière prospective les cas incidents de PTI pris en charge dans le service de Médecine Interne de l'hôpital Henri-Mondor de Créteil, 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 comprenait les patients âgés d'au moins 65 ans au diagnostic de PTI inclus entre le 1^{er} juin 2013 et le 31 décembre 2018 dans le registre CARMEN et entre le 1^{er} octobre 2015 et le 31 décembre 2018 dans le registre du CNR. Les patients présentant une thrombopénie $\geq 100 \times 10^9/L$ ont été exclus, afin de respecter les dernières recommandations nationales [4] et internationales [6] dans lesquelles le seuil de $100 \times 10^9/L$ plaquettes est défini comme seuil diagnostique. Enfin, nous nous sommes restreints aux patients atteints de PTI primaire, et avons exclu les patients qui n'avaient pas eu de myélogramme au diagnostic, ou chez qui cet examen était anormal.

2.4. Cas et témoins

Pour répondre à l'objectif principal, deux groupes ont été comparés selon l'âge au diagnostic de PTI : les patients d'âge compris entre 65 et 79 ans (témoins), et ceux d'âge ≥ 80 ans (cas).

Pour répondre à l'objectif secondaire, les cas et les témoins étaient issus du sous-groupe de patients d'âge ≥ 80 ans. Les cas étaient les patients ayant présenté un saignement au diagnostic de PTI et les témoins ceux n'en ayant pas présenté.

2.5. Critères de jugement

Pour répondre à l'objectif principal, nous avons comparé entre les cas et les témoins les variables suivantes :

- terrain :
 - o sexe,
 - o antécédents de maladie auto-immune,
 - o antécédents de néoplasie,
 - o index de comorbidités de Charlson [82],
 - o antécédents et facteurs de risque cardio-vasculaires, en dehors du sexe et de l'âge : antécédent d'angor ou d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, d'artérite oblitérante des membres inférieurs, d'anévrisme de l'aorte abdominale, d'hypertension artérielle, de diabète (de type 1 ou 2), de tabagisme non sevré depuis plus de 3 ans, d'taux pathologique de LDL-cholestérol, d'une hypertriglycémie, ou de maladie thrombo-embolique veineuse.
 - o nombre de médicaments auxquels les patients étaient exposés dans les 6 semaines précédant le diagnostic,
 - o exposition aux antiagrégants plaquettaires, aux anticoagulants, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS).
- présentation au diagnostic :

- syndrome infectieux préalable dans les 6 semaines précédant le diagnostic,
- numération plaquettaire au diagnostic,
- les évènements hémorragiques au moment du diagnostic, classés en :
 - saignement de tout type (qu'il soit cutané, muqueux, ou viscéral),
 - saignement muqueux (défini par la survenue d'épistaxis, de gingivorragie, ou de bulles hémorragiques intra-buccales),
 - saignement grave (défini par une hémorragie digestive, une hématurie macroscopique, ou une hémorragie intracrânienne.). Nous avons inclus l'hématurie macroscopique dans les évènements hémorragiques graves car elle est un facteur de risque d'hémorragie intracrânienne chez l'enfant [1].

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.

- résultats du bilan immunologique au diagnostic, avec recherche d'ACAN à un titre significatif ($\geq 1/160$).
- traitement reçu en première ligne : corticoïdes seuls, ou en association à des IgIV,
- réponse complète au traitement de première ligne, définie par un taux de plaquettes $> 100 \times 10^9/L$ avec absence de saignement. Une réponse partielle était définie par une numération plaquettaire $> 30 \times 10^9/L$ associée à une augmentation des plaquettes d'au moins deux fois la numération plaquettaire initiale, et à l'absence de signes hémorragiques.
- traitement reçu en deuxième ligne.

Pour répondre à l'objectif secondaire, nous avons recherché les associations entre la survenue d'évènements hémorragiques au diagnostic de PTI (saignement de tout type, muqueux ou grave) et les variables suivantes :

- le sexe,
- l'index de comorbidités de Charlson,
- une polymédication (définie dans cette étude par une exposition à 4 médicaments ou plus),
- l'exposition aux traitements antiagrégants plaquettaires,
- l'exposition aux traitements anticoagulants,
- l'existence d'un syndrome infectieux préalable dans les 6 semaines précédant le diagnostic,
- et une numération plaquettaire $< 20 \times 10^9/L$.

2.6. Analyses statistiques

Pour répondre à l'objectif principal, des analyses descriptives ont été réalisées pour comparer les deux groupes de patients. Les variables qualitatives étaient décrites par effectifs et pourcentages, les variables quantitatives par la moyenne et l'écart-type, ou bien selon la distribution la médiane et l'intervalle interquartile. Les tests de comparaisons utilisés étaient le test du χ^2 ou de Fisher pour les variables qualitatives et le test de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

Pour répondre à l'objectif secondaire, des analyses de régression logistique univariée et multivariée lorsque possible ont été conduites incluant les variables pré-citées.

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel SAS V9.4TM (*SAS Institute, Cary, NC, USA*).

2.7. Respect des règles d'éthique

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

Trois cent quatre-vingt-neuf patients présentant un PTI incident ont été inclus dans le registre CARMEN entre le 1^{er} juin 2013 et le 31 décembre 2018, et 152 patients dans le registre du CNR entre le 1^{er} octobre 2015 et le 31 décembre 2018. Parmi eux, 290 patients d'âge < 65 ans ont été exclus. Parmi les 251 patients d'âge ≥ 65 ans, 67 ont été exclus pour n'avoir pas eu de myélogramme au diagnostic de PTI, et/ou en raison d'un diagnostic de PTI secondaire et/ou parce que leur numération plaquettaire était ≥ 100 x 10⁹/L.

Au total, 184 patients répondant aux critères d'inclusion ont été inclus dans la présente étude : 97 dans le groupe d'âge compris entre 65 et 79 ans, et 87 dans le groupe d'âge ≥ 80 ans (Figure 1).

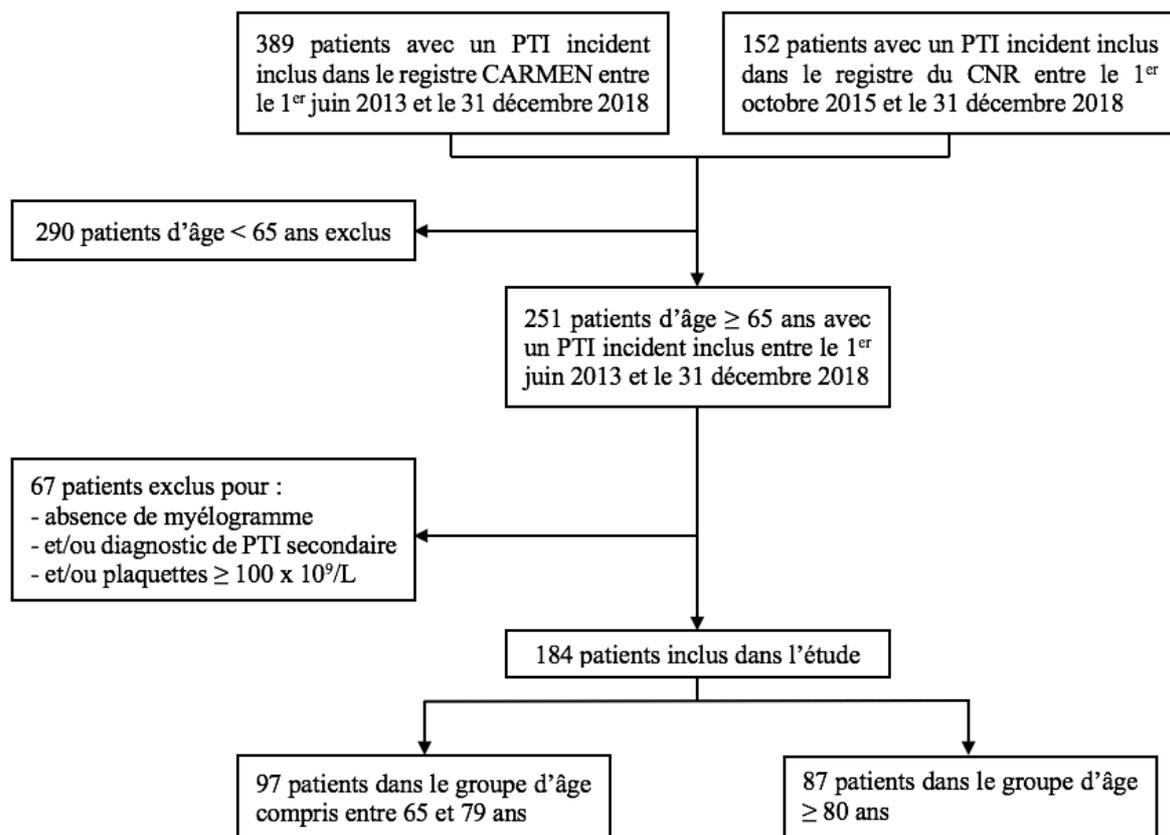


Figure 1. Diagramme de flux illustrant la sélection des patients inclus dans l'étude.

Abréviations : CARMEN : Cytopénies Auto-Immunes : Registre Midi-PyrénéEN ; CNR : Centre National de Référence français des cytopénies auto-immunes ; PTI : purpura thrombopénique immunologique.

3.2. Objectif principal : description et comparaison des deux groupes de patients

3.2.1. Caractéristiques au diagnostic de PTI des patients inclus

Les caractéristiques des deux groupes étudiés sont détaillées dans le Tableau 5. L'âge moyen au diagnostic était de 71,8 ans dans le groupe de patients d'âge compris entre 65 et 79 ans, et de 85,7 ans dans le groupe de patients d'âge ≥ 80 ans. On observait de manière similaire une prédominance masculine dans les 2 groupes, avec respectivement 60,8% et 63,2% d'hommes ($p=0,74$).

Concernant les comorbidités, on n'observait pas de différence en termes d'antécédents de pathologie auto-immune, mais on retrouvait plus d'antécédents de néoplasie dans le groupe des patients d'âge ≥ 80 ans (30,5% contre 19,6%, $p=0,02$), et une moindre proportion d'entre eux avaient un index de comorbidités de Charlson égal à 0 (32,6% contre 52,1%, $p=0,01$). De même, ces patients présentaient globalement plus d'antécédents ou de facteurs de risque cardio-vasculaires hors âge et sexe (87,2% des patients avaient au moins un facteur de risque, contre 67% dans le groupe des patients d'âge < 80 ans).

En termes d'exposition médicamenteuse, le groupe de patients d'âge ≥ 80 ans était exposé en moyenne à plus de médicaments que les patients plus jeunes (5,4 contre 3,8, $p=0,01$; 63,3% d'entre eux étaient exposés à 4 médicaments ou plus, contre 45,4% chez les patients d'âge compris entre 65 et 79 ans, $p=0,02$). Les patients très âgés étaient significativement plus exposés aux antiagrégants plaquettaires (37,9% contre 23,7%, $p=0,04$), aux inhibiteurs de recapture de la sérotonine (13,8% contre 3,1%, $p=0,01$), et aux anticoagulants (18,4% contre 10,3%). En revanche, ils étaient moins fréquemment exposés aux AINS (5,7% contre 10,3%).

Les patients des deux groupes présentaient de manière similaire un syndrome infectieux préalable au diagnostic de PTI (17,7% chez les patients d'âge compris entre 65 et 79 ans contre 15,1% chez les patients d'âge ≥ 80 ans, $p=0,64$).

La numération plaquettaire médiane au diagnostic était comparable entre les deux groupes : $18 \times 10^9/L$ (Q1-Q3 : 6,0-47,5) chez les patients d'âge compris entre 65 et 79 ans, $22 \times 10^9/L$ (Q1-Q3 : 6,0-46,5) dans le groupe de patients d'âge ≥ 80 ans ($p=0,5$).

Concernant les manifestations hémorragiques au diagnostic de PTI, on ne retrouvait pas de différence en termes de saignements de tout type (54,6% des patients dans le groupe 65-79 ans contre 58,6% dans le groupe ≥ 80 ans, $p=0,58$), ou de saignements muqueux (26,8% contre 25,3%, $p=0,82$). Les patients d'âge ≥ 80 ans ont présenté plus de saignements graves que les patients d'âge compris entre 65 et 79 ans (9 saignements graves soit 10,3% contre 4 soit 5,1%) sans qu'une différence statistique ne soit mise en évidence ($p=0,1$).

Enfin, au cours du bilan diagnostique, la présence d'anticorps anti-nucléaires (ACAN) a été recherchée et retrouvée à un titre significatif de manière semblable dans les 2 groupes (75,7% chez les patients d'âge compris entre 65 et 79 ans contre 76,9% chez les patients d'âge ≥ 80 ans, $p=0,9$).

Tableau 5. Caractéristiques au diagnostic de PTI des patients inclus dans l'étude.

Variables	Âge 65-79 ans n=97	Âge ≥ 80 ans n=87	p
Âge au diagnostic, années, moyenne ± écart-type	71,8 ± 4,3	85,7 ± 3,9	< 0,0001
Hommes, n (%)	59 (60,8)	55 (63,2)	0,7
Antécédent de maladie auto-immune, n (%)	11 (11,3)	10 (11,5)	1
Antécédent de néoplasie, n (%)	19 (19,6)	30 (30,5)	0,02
Index de comorbidité de Charlson ^a			
- 0, n (%)	49 (52,1)	28 (32,6)	0,01
- 1, n (%)	20 (21,3)	26 (30,2)	0,2
- 2, n (%)	15 (16,0)	18 (20,9)	0,4
- ≥ 3, n (%)	10 (10,6)	14 (16,3)	0,3
Antécédents/FDR cardio-vasculaires ^b			
- 0, n (%)	32 (33,0)	11 (12,8)	0,001
- 1, n (%)	34 (35,1)	33 (38,4)	0,6
- 2, n (%)	17 (17,5)	22 (25,6)	0,2
- ≥3, n (%)	14 (14,4)	20 (23,3)	0,1
Nombre de médicaments pris, moyenne ± écart-type			
- 0, n (%)	12 (12,4)	12 (13,8)	0,8
- 1, n (%)	17 (17,5)	3 (3,5)	0,002
- 2, n (%)	14 (14,4)	6 (6,9)	0,1
- 3, n (%)	10 (10,3)	11 (12,6)	0,6
- ≥4, n (%)	44 (45,4)	55 (63,3)	0,02
Exposition à des traitements			
- Antiagrégants plaquettaires, n (%)	23 (23,7)	33 (37,9)	0,04
- Anticoagulants, n (%)	10 (10,3)	16 (18,4)	0,1
- AINS, n (%)	10 (10,3)	5 (5,7)	0,3
- IRS, n (%)	3 (3,1)	12 (13,8)	0,01
Syndrome infectieux préalable, n (%) ^c			
- Syndrome grippal, n (%)	3 (3,1)	2 (2,3)	1
- Syndrome gastro-entérique, n (%)	0 (0)	3 (3,5)	0,1
- Autre, n (%)	14 (14,6)	8 (9,3)	0,3
Numération plaquettaire, x 10 ⁹ /L, médiane, [Q1-Q3]	18 [6-47,5]	22 [6-46,5]	0,5
Évènements hémorragiques			
- Saignement de tout type, n (%)	53 (54,6)	51 (58,6)	0,6
- Muqueux, n (%)	26 (26,8)	22 (25,3)	0,8
- Graves ^d , n (%)	4 (4,1)	9 (10,3)	0,1
ACAN ≥ 1/160, n (%)	28/37 (75,7)	30/39 (76,9)	0,9

^a Trois valeurs manquantes dans le groupe 65-79 ans, une valeur manquante dans le groupe ≥ 80 ans.

^b Une valeur manquante dans le groupe ≥ 80 ans.

^c Une valeur manquante dans le groupe 65-79 ans, une valeur manquante dans le groupe ≥ 80 ans.

^d Définis par : hématurie macroscopique, saignement digestif, saignement intracrânien.

Abréviations : PTI : purpura thrombopénique immunologique ; FDR : facteur de risque ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; IRS : inhibiteur de recapture de la sérotonine ; ACAN : anticorps anti-nucléaires.

3.2.2. Description des saignements graves au diagnostic de PTI dans les deux groupes

Les caractéristiques des patients ayant présenté un saignement grave sont détaillées dans le Tableau 6. Dans le groupe de patients d'âge compris entre 65 et 79 ans, les 4 patients ayant présenté une hémorragie grave étaient des hommes. Deux d'entre eux ont présenté une hématurie macroscopique sans anémie associée à des signes muqueux et cutanés, et étaient exposés à 4 médicaments ou plus, dont une association d'antiagrégant et d'anticoagulant pour l'un, anticoagulant seul pour l'autre. Le troisième patient a présenté une hémorragie digestive sans anémie, avec des signes muqueux et cutanés ; il avait été exposé à un AINS. Ces trois patients avaient une numération plaquettaire $< 10 \times 10^9/L$. Le quatrième patient de ce groupe ayant présenté une hémorragie grave au diagnostic est le seul à avoir présenté un saignement intracrânien (hémorragie sous-arachnoïdienne), post-traumatique à la suite d'une chute à vélo. Sa numération plaquettaire était $< 20 \times 10^9/L$. Aucun de ces 4 patients n'est décédé au diagnostic de PTI.

Parmi les 9 patients d'âge ≥ 80 ans ayant présenté un saignement grave, 6 étaient des hommes. Cinq patients ont présenté une hémorragie digestive dont 4 avec déglobulisation ; tous les 4 étaient sous anticoagulants. Quatre patients ont présenté une hématurie macroscopique, dont 1 avec anémie. Huit des 9 patients étaient sous traitement anti-thrombotiques : 2 prenaient un antiagrégant plaquettaire, 1 une bi-antiagrégation plaquettaire, et 5 un traitement anticoagulant. Huit patients prenaient 4 médicaments ou plus. Cinq patients avaient une numération plaquettaire $< 20 \times 10^9/L$, 3 une numération comprise entre 30 et $49 \times 10^9/L$, et un seul avait un taux de plaquettes $> 50 \times 10^9/L$. Un seul patient est décédé, des suites d'une hématurie macroscopique.

Tableau 6. Description des caractéristiques des patients ayant présenté un évènement hémorragique grave au diagnostic de PTI.

Âge (années)	Sexe	Type(s) d'évènement(s) Hémorragique(s)	Numération plaquettaire (x 10 ⁹ /L)	Index de Charlson	Comorbidités notables	Nombre de médicaments pris	Traitement anti-thrombotique	Autres traitements	Décès	
1	70	H	Hématurie macroscopique sans anémie Gingivorragies ou bulles hémorragiques Purpura ecchymotique généralisé	5	2	Cardiopathie ischémique, HTA, diabète	9	Fluindione + aspirine	Escitalopram	Non
2	79	H	Hématurie macroscopique sans anémie Gingivorragies ou bulles hémorragiques Purpura pétéchial généralisé	8	1	Insuffisance cardiaque	11	Warfarine	-	Non
3	68	H	Hémorragie digestive sans anémie Gingivorragies ou bulles hémorragiques, épistaxis Purpura pétéchial localisé	1	1	HTA	3	-	AINS	Non
4	76	H	Saignement intracrânien	16	3	HTA, AVC, carcinome rénal	0	-	-	Non
5	86	H	Saignement digestif avec anémie	54	1	Cardiopathie ischémique, HTA, TVP	4	Fluindione	-	Non
6	91	H	Hématurie macroscopique avec anémie	5	0	HTA	4	-	-	Non
7	92	H	Saignement digestif sans anémie	14	1	Cardiopathie ischémique, HTA	8	Clopidogrel + aspirine	Escitalopram	Non
8	94	F	Hématurie macroscopique sans anémie	47	1	HTA	3	Clopidogrel	-	Non
9	80	H	Saignement digestif avec anémie Épistaxis	40	2	HTA	11	Fluindione + tinzaparine	-	Non
10	86	H	Hématurie macroscopique sans anémie Gingivorragies ou bulles hémorragiques Purpura ecchymotique généralisé	5	3	Adénocarcinome prostatique, Cardiopathie ischémique	6	Clopidogrel	-	Oui
11	88	H	Hématurie macroscopique sans anémie Gingivorragies ou bulles hémorragiques Purpura pétéchial multiple	10	1	AVC, HTA	8	Fluindione	-	Non
12	83	F	Saignement digestif avec anémie Purpura ecchymotique	31	1	HTA, diabète	14	Apixaban	Paroxétine	Non
13	95	F	Saignement digestif avec anémie	3	3	Carcinome basocellulaire, AVC, diabète, TVP	12	Warfarine	Mirtazapine	Non

Abréviations : PTI : purpura thrombopénique immunologique ; AVC : accident vasculaire cérébral ; HTA : hypertension artérielle ; TVP : thrombose veineuse profonde

3.2.3. Description des manifestations hémorragiques selon la numération plaquettaire dans les deux groupes

Les évènements hémorragiques de tout type, muqueux et graves survenus au diagnostic du PTI dans les deux groupes en fonction de la numération plaquettaire sont présentés dans la Figure 2.

Les manifestations hémorragiques de tout type étaient observées de manière comparable dans les 2 groupes pour les seuils de plaquettes $< 10 \times 10^9/L$ (94,4% chez les patients d'âge compris entre 65 et 79 ans contre 92,6% chez les patients d'âge ≥ 80 ans), de 10 à $19 \times 10^9/L$ (57,1% contre 60%), de 20 à $29 \times 10^9/L$ (28,6% contre 25%) et de 30 à $39 \times 10^9/L$ (33,3% dans chaque groupe). En revanche, on observait plus d'hémorragies pour des seuils plaquettaires plus élevés chez les patients d'âge ≥ 80 ans, avec 66,7% contre 42,9% pour une numération comprise entre 40 et $49 \times 10^9/L$, et 35% versus 8,7% pour une numération $\geq 50 \times 10^9/L$.

Les taux de saignements muqueux étaient globalement observés de façon similaire chez les patients d'âge compris entre 65 et 79 ans chez les patients d'âge ≥ 80 ans, avec respectivement : 55,6% contre 48,2% pour un seuil de plaquettes $< 10 \times 10^9/L$, 21,4% contre 33,3% entre 10 et $19 \times 10^9/L$, 14,3% contre 16,7% entre 20 et $29 \times 10^9/L$ et entre 40 à $49 \times 10^9/L$. Au-delà de $50 \times 10^9/L$, un seul saignement a été observé chez les patients d'âge ≥ 80 ans (soit 5% contre 0%), tandis qu'aucun saignement muqueux n'a été observé entre 30 et $39 \times 10^9/L$, dans les 2 groupes.

Tous les saignements graves ont été observés pour des taux de plaquettes $< 10 \times 10^9/L$ (8,3% des patients) et de 10 à $19 \times 10^9/L$ (7,1%) chez les patients d'âge compris entre 65 et 79 ans, à des fréquences un peu moindres que chez les patients d'âge ≥ 80 ans (11,1% et 13,3%, respectivement). Chez ces derniers, des saignements graves étaient observés pour des taux de plaquettes compris entre 30 et $39 \times 10^9/L$ (11,1%), 40 à $49 \times 10^9/L$ (33,3%) et $\geq 50 \times 10^9/L$ (5%).

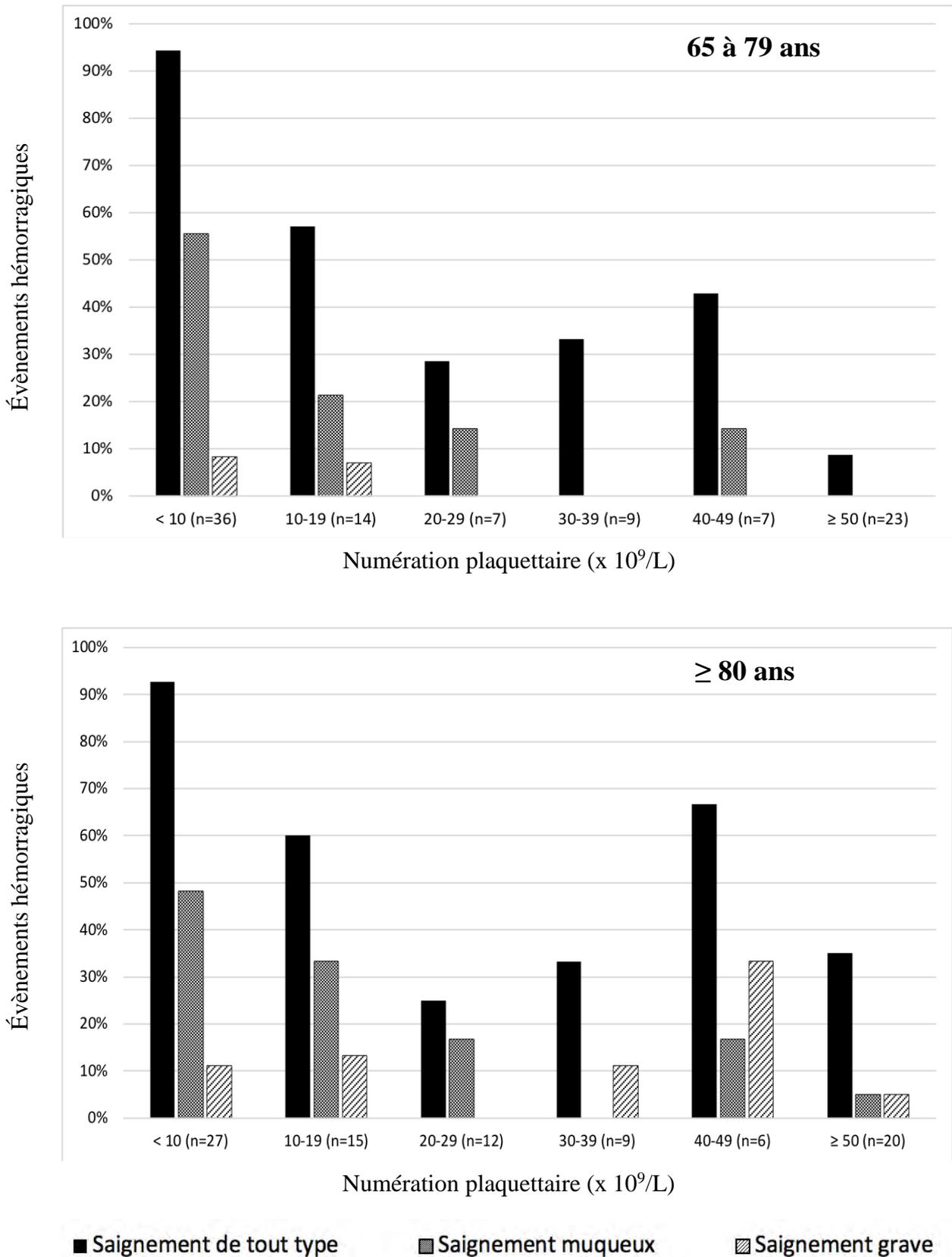


Figure 2. Description des évènements hémorragiques selon la numération plaquettaire au diagnostic dans le groupe de patients d'âge compris entre 65 et 79 ans, et celui d'âge ≥ 80 ans.

3.3. Traitements de première ligne et réponse, traitements de deuxième ligne

Les traitements reçus en première et deuxième ligne sont résumés dans le Tableau 7. Le suivi médian était de 232 jours dans le groupe de patients d'âge compris entre 65 et 79 ans, et de 244 jours dans le groupe de patients d'âge ≥ 80 ans ($p=0,4$).

Tableau 7. Traitements de première ligne et réponse, traitements de deuxième ligne.

Variables	Âge 65-79 ans n=97	Âge ≥ 80 ans n=87	<i>p</i>
Durée de suivi, jours, médiane, [Q1-Q3]	232 [59-674]	244 [39-557]	0,4
Traitement de première ligne, n (%)	78 (80,4)	74 (85,1)	0,4
- Corticoïdes seuls, n (%)	39 (50)	27 (36,5)	0,1
- IgIV seules, n (%)	1 (1,3)	0 (0,0)	1
- Corticoïdes + IgIV, n (%)	38 (48,7)	43 (58,1)	0,3
- Autres ^a	0 (0,0)	4 (5,4)	0,05
Réponse au traitement de première ligne, n (%) ^b	72/73 (98,6)	59/61 (96,7)	0,6
- Dont réponse complète, n (%) ^c	57/64 (89,1)	44/54 (81,5)	0,3
Traitement de deuxième ligne, n (%)	36 (37,1)	34 (39,1)	0,8
- Agoniste du récepteur de la TPO, n (%)	13 (13,4)	12 (13,8)	0,3
- Dapsone, n (%)	8 (8,3)	7 (8,1)	1
- Rituximab, n (%)	6 (6,2)	6 (6,9)	1
- Danazol, n (%)	4 (4,1)	6 (6,9)	0,5
- Hydroxychloroquine, n (%)	5 (5,2)	3 (3,5)	0,7

^a Dans le groupe ≥ 80 ans, trois patients ont reçu des agonistes du récepteur de la TPO (deux du romiplostim, un de l'eltrombopag) et un du danazol en traitement de première ligne, sans corticothérapie ni IgIV.

^b Cinq valeurs manquantes dans le groupe 65-79 ans, treize valeurs manquantes dans le groupe ≥ 80 ans.

^c Quatorze valeurs manquantes dans le groupe 65-79 ans, vingt valeurs manquantes dans le groupe ≥ 80 ans.

Abréviations : IgIV : Immunoglobulines intraveineuses ; TPO : Thrombopoïétine

3.3.1. Traitement de première ligne et réponses au traitement

Soixante-dix-huit (80,4%) patients ont reçu un traitement de première ligne dans le groupe de patients d'âge compris entre 65 et 79 ans, tandis que 74 patients (85,1%) en ont reçu un dans le groupe d'âge ≥ 80 ans ($p=0,4$). Parmi les patients traités, 39 (50%) patients âgés de 65 à 79 ans ont reçu une corticothérapie seule et 38 (48,7%) des perfusions d'IgIV associées, contre 27 (36,5%) patients ayant reçu une corticothérapie seule et 43 (58,1%) des IgIV associées chez les patients d'âge ≥ 80 ans ($p=0,1$ et $p=0,3$, respectivement). Un seul patient n'a reçu que des IgIV sans corticothérapie associée, dans le groupe de patients âgés de 65 à 79 ans.

Dans le groupe de patients âgés de 65 à 79 ans, 23 des 39 patients traités par IgIV (59%) en ont reçu alors que leur score hémorragique était ≤ 8 . Quinze patients (38,4%) ont reçu des IgIV car leur score hémorragique était > 8 ; parmi eux, 7 (17,9%) ont vu ce score dépasser ce seuil en raison de

l'un ou l'autre des items « âge > 65 ans » et « âge > 75 ans ». Un patient (2,6%) a été traité par IgIV en raison d'une contre-indication à une corticothérapie ; son score hémorragique était de 0, et sa numération plaquettaire de $46 \times 10^9/L$. Dans le groupe de patients d'âge ≥ 80 ans, sur les 43 patients traités par IgIV, 21 patients (48,8%) en ont reçu alors que leur score hémorragique était ≤ 8 . Vingt-deux patients (51,2%) ont été traités par IgIV en raison d'un score hémorragique > 8 ; parmi eux, 15 patients (34,9%) ont vu le score dépasser 8 en raison de l'item « âge > 75 ans ».

Dans le groupe de patients d'âge ≥ 80 ans, 4 patients n'ont reçu ni corticothérapie, ni IgIV en traitement de première ligne : 3 d'entre eux ont été traités par AR-TPO, et un patient a reçu du danazol. Cette situation n'a été observée chez aucun patient dans le groupe d'âge 65 à 79 ans ($p=0,05$).

Les fréquences de réponses étaient similaires entre les 2 groupes : 72 (98,6 %) patients traités en première ligne ont présenté une réponse parmi les patients âgés de 65 à 79 ans, dont 57 (89,1%) avec une réponse complète, tandis que 59/61 (96,7%) ont présenté une réponse dont 44/54 (81,5%) une réponse complète parmi les patients âgés de 80 ans et plus ($p=0,6$ et $p=0,3$, respectivement).

3.3.2. Traitement de deuxième ligne

Trente-six patients (37,1%) ont nécessité le recours à un traitement de deuxième ligne dans le groupe de patients âgés de 65 à 79 ans, contre 34 (39,1%) dans le groupe de patients âgés de 80 ans et plus ($p=0,8$).

Le choix de traitement de deuxième ligne était comparable entre les 2 groupes. Les traitements les plus prescrits étaient les AR-TPO, chez 13 (13,4%) patients dans le groupe de patients âgés de 65 à 79 ans, et 12 (13,8%) dans celui de patients de 80 ans et plus ($p=0,3$). Le rituximab (6 patients traités dans chaque groupe, 6,2 versus 6,9%, $p=1$), la dapsons (8 patients (8,3%) versus 7 patients (8,1%), $p=1$), le danazol (4 patients (4,1%) versus 6 patients (6,9%), $p=0,5$) et l'hydroxychloroquine (5 patients (5,2%) versus 3 patients (3,5%), $p=0,7$) étaient les autres traitements prescrits en deuxième ligne. Aucune splénectomie n'a été réalisée en deuxième ligne.

3.4. Identification des facteurs associés à un risque hémorragique dans le groupe de patients d'âge ≥ 80 ans

Le Tableau 8 représente les résultats des analyses univariées des facteurs associés à un risque hémorragique de tout type, muqueux et grave, et le Tableau 9 les résultats de l'analyse multivariée des facteurs associés à un risque hémorragique de tout type, chez les patients d'âge ≥ 80 ans.

3.3.1. Saignements de tout type

En analyse univariée, deux facteurs étaient significativement associés à un risque de saignement de tout type : un nombre de médicaments ≥ 4 , avec un *odds ratio* (OR) de 2,64 [IC 95% : 1,08-6,48], et une numération plaquettaire $< 20 \times 10^9/L$ avec un OR de 10,0 [IC 95% : 3,49-28,63]. La

présence d'un syndrome infectieux dans les 6 semaines précédant le diagnostic de PTI (OR : 2,60 [IC 95% : 0,66-10,4]) et l'exposition aux anticoagulants (OR : 1,71 [IC 95% : 0,54-5,42]) avaient tendance à être associés à un risque de saignement de tout type.

Seule une numération plaquettaire $< 20 \times 10^9/L$ était significativement associée à un risque de saignement de tout type en analyse multivariée, avec un OR de 10,05 [IC 95% : 4,83-67,39]. Un nombre de médicaments ≥ 4 (OR : 2,67 [IC 95% : 0,70-10,18]), l'exposition à un traitement anticoagulant (OR : 2,17 [IC 95% : 0,41-11,38]), et la présence d'un syndrome infectieux préalable (OR : 1,89 [IC 95% : 0,35-10,29]) apparaissaient comme de probables autres facteurs de risque importants de saignement.

Le sexe masculin apparaissait comme un facteur protecteur en analyse univariée (OR : 0,51 [IC 95% : 0,20-1,27]), tendance confirmée en analyse multivariée (OR : 0,21 [IC 95% : 0,06-0,77]).

3.3.2. Saignements muqueux

En analyse univariée, les deux mêmes facteurs étaient retrouvés significativement associés à un risque de saignement muqueux : un nombre de médicaments ≥ 4 avec un OR de 8,57 [1,85-39,71], et une numération plaquettaire $< 20 \times 10^9/L$ avec un OR de 8,79 [2,65-29,17]. L'exposition aux anticoagulants (OR 2,90 [IC 95% : 0,93-9,08]) et aux antiagrégants plaquettaires (OR 2,51 [IC 95% : 0,94-6,75]), ainsi que la présence d'un syndrome infectieux préalable au diagnostic (OR 2,06 [IC 95% : 0,59-7,13]) apparaissaient comme d'autres probables facteurs de risque importants de survenue d'une hémorragie muqueuse.

3.3.3. Saignements graves

Seule l'exposition à un traitement anticoagulant était significativement associée à la survenue d'un saignement grave au diagnostic de PTI en analyse univariée, avec un OR de 7,61 [1,77-32,83]. Un nombre de médicaments ≥ 4 (OR : 5,28 [IC 95% : 0,63-44,30]), un index de Charlson non nul (OR : 4,32 [IC 95% : 0,51-36,38]), un syndrome infectieux préalable (OR : 1,71 [IC 95% : 0,31-9,35]) et une numération plaquettaire $< 20 \times 10^9/L$ (OR : 1,54 [IC 95% : 0,38-6,16]) apparaissaient comme de probables autres facteurs de risque de survenue d'un saignement grave.

Tableau 8. Facteurs associés à un risque de saignement de tout type, muqueux ou grave, chez les patients d'âge ≥ 80 ans. Analyse univariée.

Variables	Pas de saignement n=36	Saignement n=51	OR [IC 95%]		
			Saignement de tout type	Saignement muqueux	Saignement grave
Sexe masculin, n (%)	26 (72,2)	29 (56,9)	0,51 [0,20-1,27]	1,34 [0,48-3,74]	1,18 [0,27-5,10]
Index de Charlson ≥ 1 , n (%) ^a	24 (68,6)	34 (66,7)	0,92 [0,36-2,30]	1,40 [0,48-4,07]	4,32 [0,51-36,38]
Nombre de médicaments ≥ 4 , n (%)	18 (50,0)	37 (72,6)	2,64 [1,08-6,48]	8,57 [1,85-39,71]	5,28 [0,63-44,30]
Exposition aux AAP, n (%)	13 (36,1)	20 (39,2)	1,14 [0,47-2,76]	2,51 [0,94-6,75]	0,80 [0,19-3,44]
Exposition aux AC, n (%)	5 (13,9)	11 (21,6)	1,71 [0,54-5,42]	2,90 [0,93-9,08]	7,61 [1,77-32,83]
Syndrome infectieux préalable, n (%) ^b	3 (8,3)	10 (19,6)	2,60 [0,66-10,4]	2,06 [0,59-7,13]	1,71 [0,31-9,35]
Numération plaquettaire $< 20 \times 10^9/L$, n (%)	6 (16,7)	34 (66,7)	10,0 [3,49-28,63]	8,79 [2,65-29,17]	1,54 [0,38-6,16]

^a Une valeur manquante chez les patients n'ayant pas présenté de saignement.

^b Une valeur manquante chez les patients n'ayant pas présenté de saignement.

Abréviations : AAP : antiagrégants plaquettaires ; AC : anticoagulants.

Tableau 9. Facteurs associés à un risque de saignement de tout type, chez les patients d'âge ≥ 80 ans. Analyse multivariée.

Variabes	Pas de saignement n=36	Saignement n=51	OR [IC 95%]
Sexe masculin, n (%)	26 (72,2)	29 (56,9)	0,21 [0,06-0,77]
Index de Charlson ≥ 1, n (%)^a	24 (68,6)	34 (66,7)	0,84 [0,25-2,84]
Nombre de médicaments ≥ 4, n (%)	18 (50,0)	37 (72,6)	2,67 [0,70-10,18]
Exposition aux AAP, n (%)	13 (36,1)	20 (39,2)	1,01 [0,26-3,93]
Exposition aux AC, n (%)	5 (13,9)	11 (21,6)	2,17 [0,41-11,38]
Syndrome infectieux préalable, n (%)^b	3 (8,3)	10 (19,6)	1,89 [0,35-10,29]
Numération plaquettaire $< 20 \times 10^9/L$, n (%)	6 (16,7)	34 (66,7)	10,05 [4,83-67,39]

^a Une valeur manquante chez les patients n'ayant pas présenté de saignement.

^b Une valeur manquante chez les patients n'ayant pas présenté de saignement.

Abréviations : AAP : antiagrégants plaquettaires ; AC : anticoagulants.

4. Discussion

La population de cette étude cas-témoins a été sélectionnée au sein d'une large cohorte prospective qui est le reflet de la population adulte atteinte de PTI en France [9, 12]. La numération plaquettaire médiane au diagnostic était similaire, et les patients très âgés de 80 ans et plus ne présentaient pas plus de saignements de tout type ou muqueux, mais plus de saignements graves en comparaison aux patients âgés de 65 à 79 ans. Le traitement de première ligne était prescrit de manière équivalente, mais les sujets très âgés recevaient plus fréquemment des IgIV, avec une fréquence de réponse comparable. Le traitement de deuxième ligne préférentiellement prescrit était les AR-TPO dans les deux groupes. Chez les patients très âgés, les principaux facteurs associés à saignement de tout type ou muqueux au diagnostic étaient une polymédication ≥ 4 médicaments et une numération plaquettaire $< 20 \times 10^9/L$, tandis que le principal facteur associé au saignement grave au diagnostic était l'exposition aux anticoagulants.

Les caractéristiques cliniques des deux groupes que nous décrivons dans cette étude sont le reflet de la pratique clinique, avec une prédominance masculine comme décrite dans la littérature chez les patients âgés atteints de PTI [9, 12], et un groupe de sujets très âgés avec plus de comorbidités (plus d'antécédents néoplasiques, index de comorbidités de Charlson plus élevé, plus d'antécédents cardio-vasculaires) mais également plus exposés à la polymédication et notamment plus fréquemment exposés aux traitements antiagrégants plaquettaires, anticoagulants et inhibiteurs de recapture de la sérotonine.

La fréquence des saignements au diagnostic de PTI chez les patients très âgés est peu décrite dans la littérature : dans l'étude rétrospective de Palandri *et al.*, les sujets très âgés (75 ans et plus) présentaient plus de saignements au diagnostic que les patients âgés de 60 à 74 ans (32,2% contre 21,3%, $p=0,005$) avec une numération plaquettaire similaire au diagnostic [81]. Dans cette étude, les types de saignements n'étaient pas détaillés, notamment les saignements graves. Ces résultats diffèrent avec ceux de notre étude puisque nous retrouvons plus fréquemment des événements hémorragiques de tout type au diagnostic, et de manière comparable entre les deux groupes d'âge. L'étude épidémiologique de Moulis *et al.* sur 3771 cas de PTI incidents en France entre 2009 et 2011 relevait presque 2,5% de saignements gastro-intestinaux chez les patients âgés de 80 ans et plus, et sur les 5 décès recensés, 4 étaient dus à un saignement digestif, chez des patients âgés de 82 à 85 ans [9]. Dans notre travail, les saignements digestifs faisaient partie des saignements définis comme graves avec les saignements de l'arbre urinaire et du saignement du système nerveux central (10,3% des patients d'âge ≥ 80 ans), et représentaient 5 des 9 saignements graves que nous avons décrits, dont 4 avec déglobulisation, ce qui suggère une sur-morbidité par saignement du tractus digestif au-delà de 80 ans. Si 0,5% des patients d'âge ≥ 80 ans ont présenté un saignement du SNC au diagnostic dans l'étude de

Moulis *et al.*, aucun n'a été décrit dans notre cohorte, probablement à cause d'un nombre de patients plus faible.

Dans notre étude, les patients d'âge ≥ 80 ans présentaient des saignements (y compris des saignements graves) pour des numérations plaquettaires plus élevées que chez les patients plus jeunes, suggérant l'existence d'autres facteurs de risque hémorragique chez ces patients, comme les résultats de l'étude de Piel-Julian *et al.* l'ont suggéré pour l'exposition aux anticoagulants et la présence de comorbidités, avec un effectif moindre [66]. La polymédication était associée au risque de saignement de tout type et de saignement muqueux, et apparaissait comme facteur de risque de saignement grave sans toutefois atteindre le seuil de significativité. Bien qu'il s'agisse d'un sujet d'importance en gériatrie, les définitions de la polymédication chez le sujet âgé sont hétérogènes (qu'elles soient quantitatives ou qualitatives avec les notions de polymédication appropriée/inappropriée) et ne font pas l'objet d'un consensus à ce jour [83, 84]. Nous avons choisi un seuil arbitraire de 4 médicaments pour la définir dans notre travail, en tentant de dégager les médicaments pouvant augmenter le risque hémorragique chez les patients exposés, en particulier dans un contexte de thrombopénie, ceux-ci étant probablement le principal facteur confondant pouvant expliquer l'association entre polymédication et risque hémorragique.

Les AINS sont connus pour favoriser le risque d'hémorragies digestives hautes, parfois mortelles [85-87] et les IRS seraient selon certains travaux responsables d'une augmentation du risque hémorragique, y compris d'hémorragie digestive [88, 89]. Nous n'avons pas mis en évidence d'association de l'exposition à une de ces classes médicamenteuses avec la survenue de saignements de tout type, muqueux ou grave chez les sujets très âgés, peut-être par manque de puissance.

Malgré une exposition marquée aux antiagrégants plaquettaires chez les sujets d'âge ≥ 80 ans (37,8%), ceux-ci n'apparaissaient pas comme favorisant les saignements de tout type et grave, mais étaient associés à la survenue d'hémorragie muqueuse, sans toutefois atteindre le seuil significativité. Cette absence d'association avait déjà été notée dans le travail de Piel-Julian *et al.*, et pourrait s'expliquer par la demi-vie courte et l'augmentation de la clairance de l'aspirine en cas de renouvellement plaquettaire accéléré [66, 90]. Une réserve est peut-être à émettre sur les antiagrégants de demi-vie plus longue, car 3/9 saignements graves sont survenus sous clopidogrel dans notre étude. *A contrario*, les anticoagulants prescrits chez 18,4% des patients très âgés de notre étude apparaissaient comme le seul facteur significativement associé au risque de saignement grave. Quatre des 5 saignements graves survenus chez des patients sous anticoagulants étaient des saignements digestifs avec déglobulisation, et ce malgré des numérations plaquettaires $> 30 \times 10^9/L$ dans 3 cas. À titre de comparaison chez le sujet très âgé, Palandri *et al.* suggéraient une association entre l'exposition majorée aux anticoagulants chez les sujets de 75 ans et plus et le risque d'évènement hémorragique, sans attester du degré de gravité [81]. À la lumière de ces résultats, il nous semble que l'exposition à cette classe médicamenteuse doit faire l'objet d'une attention toute particulière chez le sujet très âgé atteint de PTI, quelle que soit la numération plaquettaire.

La présence d'un syndrome infectieux dans les 6 semaines précédant le diagnostic semblait dans notre travail être un facteur de risque hémorragique qu'il soit de tout type, muqueux ou grave. À notre connaissance, une telle association n'avait pas encore été décrite chez le sujet âgé.

Le sexe masculin était le seul facteur significativement protecteur face aux manifestations hémorragiques de tout type au diagnostic (OR : 0,21 [IC 95% : 0,06-0,77]). Le sexe féminin a déjà été associé à une majoration du risque hémorragique dans le PTI de l'adulte [66] y compris chez le sujet âgé : dans l'étude de Bizzoni *et al.* chez des patients de plus de 65 ans atteints de PTI, les manifestations hémorragiques étaient présentes au diagnostic chez 52% des femmes contre 27% des hommes [58]. Les résultats de nos analyses confortent cette association chez la femme très âgée. La place des ménorrhagies dans l'expression hémorragique du PTI n'est pas une explication chez la femme ménopausée, et si deux études ont suggéré un défaut d'agrégation plaquettaire en cas de forte exposition aux œstrogènes [91, 92], cette explication physiopathologique paraît moins évidente chez la femme âgée ménopausée, par définition en situation de carence oestrogénique, et suggère l'existence d'autres facteurs pro-hémorragiques dans cette population. Malgré cette observation, on remarque que 6 des 9 saignements graves sont survenus chez des hommes, et le sexe masculin n'apparaissait pas comme un facteur protecteur de saignement grave. Il est cependant difficile de tirer une conclusion de ces données, en raison du faible nombre de patients et de potentiels facteurs de confusion associés (exposition aux anticoagulants et/ou numération plaquettaire basse < 20 x 10⁹/L).

Les traitements de première ligne ont été prescrits de façon comparable dans les 2 groupes décrits dans notre population d'étude, mais les patients très âgés avaient tendance à recevoir plus d'IgIV (58,1% contre 48,7% chez les sujets âgés), avec des taux de réponses partielle et complète semblables, bien qu'on observait un peu moins fréquemment de réponses complètes dans le groupe de sujets très âgés. Un traitement de deuxième ligne a été nécessaire chez près de 40% des patients dans les deux groupes, et les AR-TPO apparaissaient comme le premier choix de traitement quel que soit le groupe d'âge, et ce malgré le risque thrombotique décrit comme principal effet indésirable des deux molécules dans cette population [65, 77, 78]. Ces résultats sont partiellement comparables avec ceux de Palandri *et al.* (fréquences de réponses de 16,5% chez les patients âgés contre 14,7% chez les patients de 75 ans et plus), mais la fréquence du traitement par IgIV en première ligne n'a pas été détaillée dans les résultats, et le rituximab et la splénectomie étaient plus fréquemment choisis chez les patients âgés de 60 à 74 ans [81]. Les facteurs influençant le choix du traitement de deuxième ligne n'ont pas été recherchés dans notre étude, mais l'âge ne semble pas en faire partie. Le fait que les sujets très âgés ont reçu plus fréquemment des IgIV dans notre étude peut s'expliquer par l'application du score établi par Khellaf *et al.* en 2005 [28]. L'intégration de l'âge (> 65 ans, + 2 points) et du grand âge (75 ans, + 5 points) dans ce score comme facteurs de sévérité trouvait son rationnel dans les études observationnelles rétrospectives que nous avons détaillé en introduction [59-61], mais aucune étude prédictive du risque hémorragique n'a étayé la véracité de ces items. Un sujet d'âge > 75 ans est donc plus à même de recevoir des IgIV qu'un sujet plus jeune pour une même manifestation hémorragique

sans gravité. Dans notre étude, une partie non négligeable des patients ayant reçu des IgIV dans les 2 groupes (près de 60% chez les sujets âgés de 65 à 79 ans, et de 50% chez les sujets très âgés) avaient un score hémorragique ≤ 8 : cette observation laisse supposer que dans certaines situations, l'âge seul semble guider le clinicien vers la prescription d'IgIV, et reflète une probable sur-prescription de ce médicament chez les sujets âgés qui - outre son coût élevé - les expose au risque iatrogène, en particulier d'insuffisance rénale aiguë et de poussée d'insuffisance cardiaque. Au regard des résultats de notre étude, l'avenir pourrait être à une évolution du score de Khellaf, en décalant la borne de l'âge « facteur de sévérité » à 80 ans et en y intégrant d'autres facteurs associés au risque d'hémorragie grave, comme l'exposition aux traitements anticoagulants. Par ailleurs, des stratégies thérapeutiques permettant une épargne en IgIV chez le sujet âgé mériteraient d'être explorées. La dexaméthasone pourrait être une bonne candidate à cette fin : un essai récent la comparant à la prednisone dans le PTI primaire de l'adulte en première ligne de traitement a montré une meilleure rapidité d'action, une meilleure efficacité y compris en termes de réponse soutenue et une bonne tolérance, y compris chez le sujet âgé [29] : on pourrait donc imaginer la comparer à la stratégie prednisone-IgIV chez le patient âgé à risque hémorragique élevé.

Notre étude a plusieurs limites : bien que l'épidémiologie du registre CARMEN soit représentative de celle observée à l'échelle nationale sur les données de l'assurance maladie en France [9, 12], les patients inclus qui ont été diagnostiqués et traités au centre national de référence présentaient potentiellement une expression plus grave de la maladie, introduisant un possible biais de sélection. Nous n'avons pas évalué la présentation et la prise en charge des patients atteints de PTI secondaire, dont la fréquence augmente avec l'âge, et qui nécessiterait une étude spécifique. Par ailleurs, plusieurs valeurs étaient manquantes concernant les évaluations de réponse et de réponse complète au traitement de première ligne pour cette première analyse (données en cours de vérification). La taille de l'échantillon de patients très âgés n'a pas permis pour tous les facteurs qui pourraient être associés aux saignements muqueux ou graves de réaliser des estimations plus précises ou des analyses multivariées, par manque de puissance. Enfin, si nous avons pu décrire des associations de facteurs de risque de saignement au diagnostic chez les patients d'âge ≥ 80 ans, il n'a pas été possible de bâtir un score prédictif du risque hémorragique, puisque la majorité des patients ont été traités en première ligne. Enfin, l'évaluation des risques de mortalité et de morbidité (infection, hémorragie, thrombose) durant le suivi dans ces populations est en cours.

5. Conclusions

En comparaison aux patients âgés de 65 à 79 ans, les patients très âgés (≥ 80 ans) atteints de PTI primaire ne présentaient pas plus fréquemment de saignements de tout type ou muqueux au diagnostic, mais plus de saignements graves. Chez ces patients, une polymédication et une numération plaquettaire $< 20 \times 10^9/L$ étaient les deux facteurs associés aux risques de saignement de tout type et de saignement muqueux, tandis que seule l'exposition aux médicaments anticoagulants était significativement associée au risque d'hémorragie grave. Le traitement de première ligne était prescrit de manière équivalente avec un taux de réponse similaire, et les AR-TPO étaient le premier choix de traitement de deuxième ligne dans les deux groupes. Des études de plus grande envergure sont nécessaires pour préciser les facteurs associés au risque hémorragique chez le sujet très âgé, et des stratégies de prise en charge du PTI adaptées à cette population particulière.

Vu leavis: dent des jury

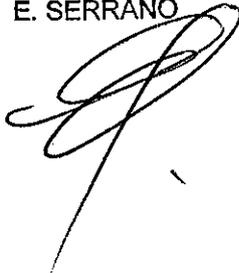


Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

Professeur Laurent SAILLER
RPPS : 1000 290 85 14
Médecine Interne - Tél. 05 61 77 96 78
CHU de Toulouse - Hôpital PURPAN
TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex 9

E. SERRANO

9.9.19



Références

- [1] Haute Autorité de Santé (HAS). Purpura immunologique de l'enfant et de l'adulte, Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), octobre 2009, 1-45. n.d.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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. doi:10.1182/blood-2009-06-225565.
- [7] Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost* 2006;4:2377–83.
- [8] Bennett D, Hodgson ME, Shukla A, Logie JW. Prevalence of diagnosed adult immune thrombocytopenia in the United Kingdom. *Adv Ther* 2011;28:1096–104.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Frederiksen H, Schmidt K. The Incidence of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults Increases With Age. *Blood* 1999;94:909–13.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009;113:6511–21.
- [15] Harrington WJ, Minnich MS, Hollingsworth JW, Moore CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic Purpura. *J Lab Clin Med* 1951;38(1):1-10.
- [16] 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.

- [17] Karpatkin S, Siskind GW, In vitro detection of platelet antibody in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *Blood* 1969;33(6):795-812.
- [18] 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(4):1024-32.
- [19] 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.
- [20] Fujisawa K, Tani P, O'Toole TE, Ginsberg MH, and McMillan R. Different Specificities of Platelet-Associated and Plasma Autoantibodies to Platelet GPIIb-IIIa in Patients With Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *Blood* 1992; 79(6):1441-6.
- [21] 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.
- [22] Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2006;133(4):364-74
- [23] 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.
- [24] Audia S, Mahévas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 2017;16:620-32.
- [25] Chang M. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood* 2003;102:887-95.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [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] Wei Y, Ji XB, Wang YW, Wang JX, Yang EQ, Wang ZC, Sang YQ, Bi ZM, Ren CA, Zhou F, Liu GQ, Peng J, Hou M. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood* 2016;127(3):296-302.
- [30] Godeau B, Caulier MT, Decuyper L, Rose C, Schaeffer A, Bierling P. Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. *Br J Haematol* 1999;107(4):716-9.
- [31] Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini JM, Bassompierre F, Chèze S, Legouffe E, Hulin C, Grange MJ, Fain O, Bierling P; French ATIP Study Group. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 359(9300):23-9.

- [32] 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.
- [33] Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, Stasi R, Joelsson J, Johansson E, Ruggeri M, Zaja F, Cantoni S, Catucci AE, Candoni A, Morra E, Björkholm M, Baccharani M, Rodeghiero F. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. *Haematologica* 2013;98(6):875-80.
- [34] 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.
- [35] Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, Fraser GA, Lim W, Kelton JG. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;146(1):25-33.
- [36] Godeau B, Porcher R, Fain O, Lefrère F, Fenaux P, Cheze S, Vekhoff A, Chauveheid MP, Stirnemann J, Galicier L, Bourgeois E, Haiat S, Varet B, Leporrier M, Papo T, Khellaf M, Michel M, Bierling P. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008;112(4):999-1004.
- [37] Auger S, Duny Y, Rossi JF, Quittet P. Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis. *Br J Haematol* 2012;158(3):386-98.
- [38] 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.
- [39] Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, Terriou L, Viallard JF, Cheze S, Graveleau J, Slama B, Audia S, Ebbo M, Le Guenno G, Cliquennois M, Salles G, Bonmati C, Teillet F, Galicier L, Hot A, Lambotte O, Lefrère F, Sacko S, Kengue DK, Bierling P, Roudot-Thoraval F, Michel M, Godeau B. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood* 2014;124(22):3228-36.
- [40] 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* 2017;15:785–91.
- [41] Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, Kloczko J, Hassani H, Mayer B, Stone NL, Arning M, Provan D, Jenkins JM. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007;357(22):2237-47
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, Meyer O, Bailey CK, Arning M, Brainsky A; EXTEND Study Group. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013;121(3):537-45

- [45] Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P, Bussel JB. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood* 2017;130(23):2527-2536
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, Baker RI, Lyons RM, Wasser J, Viallard JF, Macik G, Rummel M, Nie K, Jun S. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol* 2013;161(3):411-23.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] Ghanima W, Lee SY, Barsam S, Miller A, Sandset PM, Bussel JB. Venous thromboembolism and coagulation activity in patients with immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin receptor agonists. *Br J Haematol* 2012;158(6):811-4.
- [52] Ghanima W, Junker P, Hasselbalch HC, Boiocchi L, Geyer JT, Feng X, Gudbrandsdottir S, Orazi A, Bussel JB. Fibroproliferative activity in patients with immune thrombocytopenia (ITP) treated with thrombopoietic agents. *Br J Haematol* 2011;155(2):248-55.
- [53] George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:153-8.
- [54] Reese JA, Li X, Hauben M, Aster RH, Bougie DW, Curtis BR, George JN, Vesely SK. Identifying drugs that cause acute thrombocytopenia: an analysis using 3 distinct methods. *Blood* 2010;116(12):2127-33.
- [55] Garbe E, Andersohn F, Bronder E, Salama A, Klimpel A, Thomae M, Schrezenmeier H, Hildebrandt M, Späth-Schwalbe E, Grüneisen A, Meyer O, Kurtal H. Drug-induced immune thrombocytopenia: results from the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(5):821-32
- [56] Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, Smith JW, Toltl LJ, George JN, Kelton JG. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev* 2013;27(3):137-45.
- [57] Vianelli N, Valdrè L, Fiacchini M, de Vivo A, Gugliotta L, Catani L, Lemoli RM, Poli M, Tura S. Long-term follow-up of idiopathic thrombocytopenic purpura in 310 patients. *Haematologica* 2001;86(5):504-9.
- [58] 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.
- [59] Guthrie TH Jr, Brannan DP, Prisant LM. Idiopathic thrombocytopenic purpura in the older adult patient. *Am J Med Sci* 1988;296(1):17-21

- [60] 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.
- [61] Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000;160(11):1630-8.
- [62] Daou S, Federici L, Zimmer J, Maloisel F, Serraj K, Andrès E. Idiopathic thrombocytopenic purpura in elderly patients: a study of 47 cases from a single reference center. *Eur J Intern Med* 2008;19(6):447-51.
- [63] 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.
- [64] 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.
- [65] Palandri F, Catani L, Auteri G, Bartoletti D, Fatica S, Fusco A, Bacchi Reggiani ML, Cavo M, Vianelli N. Understanding how older age drives decision-making and outcome in Immune Thrombocytopenia. A single centre study on 465 adult patients. *Br J Haematol* 2019;184(3):424-430
- [66] 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; CARMEN investigators group. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost* 2018;16(9):1830-1842
- [67] Pontikoglou C, Kaliafentaki V, Stavroulaki E, et al. Primary immune thrombocytopenia (ITP) in the elderly and younger adults: real-world comparative retrospective study from the ITP registry of the Hellenic Society of Hematology. *EHA Library* 2019;266492;PF693
- [68] Donato AJ, Morgan RG, Walker AE, Lesniewski LA. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 2015;89(Pt B):122-35.
- [69] Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, Viillard JF, Adoue D, Magy-Bertrand N, Durand JM, Quittet P, Fain O, Bonnotte B, Morin AS, Morel N, Costedoat-Chalumeau N, Pan-Petes B, Khellaf M, Perlat A, Sacre K, Lefrere F, Abenhaim L, Godeau B; Group for the PGRx-ITP Study. Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica* 2016;101(9):1039-45.
- [70] Mahévas M, Michel M, Godeau B. How we manage immune thrombocytopenia in the elderly. *Br J Haematol* 2016;173(6):844-56.
- [71] Carbone J. Adverse reactions and pathogen safety of intravenous immunoglobulin. *Curr Drug Saf* 2007;2(1):9-18.
- [72] Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, Battista ML, Defina M, Palmieri S, Bocchia M, Medeot M, De Luca S, Ferrara F, Isola M, Baccarani M, Fanin R. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2010;85(4):329-34.
- [73] Marangon M, Vianelli N, Palandri F, Mazzucconi MG, Santoro C, Barcellini W, Fattizzo B, Volpetti S, Lucchini E, Polverelli N, Carpenedo M, Isola M, Fanin R, Zaja F. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol* 2017;98(4):371-377.
- [74] 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.

- [75] Kavic SM, Segan RD, Park AE. Laparoscopic splenectomy in the elderly: a morbid procedure? *Surg Endosc* 2005;19(12):1561-4.
- [76] Gonzalez-Porras JR, Escalante F, Pardal E, Sierra M, Garcia-Frade LJ, Redondo S, Arefi M, Aguilar C, Ortega F, de Cabo E, Fisac RM, Sanz O, Esteban C, Alberca I, Sanchez-Barba M, Santos MT, Fernandez A, Gonzalez-Lopez TJ; Grupo de Trombosis y Hemostasia de Castilla y León. Safety and efficacy of splenectomy in over 65-yrs-old patients with immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2013;91(3):236-41.
- [77] Olney HJ, Pabinger I, Mayer B, Bakshi K, Bailey CK & Brainsky, A. Efficacy and safety of eltrombopag in elderly patients with chronic immune thrombocytopenia: analysis of five clinical trials. *Blood* 2011 (ASH Annual Meeting Abstracts), 118, Abstract 3294.
- [78] Michel M, Wasser J, Godeau B, Aledort L, Cooper N, Tomiyama Y, Khellaf M, Wang X. Efficacy and safety of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim in patients aged \geq 65 years with immune thrombocytopenia. *Ann Hematol* 2015;94(12):1973-80.
- [79] Ahn YS, Harrington WJ, Simon SR, Mylvaganam R, Pall LM, So AG. Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1983;308(23):1396-9.
- [80] Maloisel F, Andrès E, Zimmer J, Noel E, Zamfir A, Koumariou A, Dufour P. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med* 2004;116(9):590-4.
- [81] Palandri F, Santoro C, Carpenedo M, Silvia C, Barcellini W, Carli G, Carrai V, Rossi E, Rivolti E, Lucchesi A, Rotondo F, Auteri G, Ruggeri M, Fusco A, Baldacci E, Catani L, Bartoletti D, Cavo M, De Stefano V, Mazzucconi M G, Rodeghiero F, & Vianelli . Real-Life Management of Immune Thrombocytopenia in the Elderly: A Multicentre Study on 526 Patients. *Blood* 2018 132(Suppl 1), 2433.
- [82] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
- [83] Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 2017;17(1):230.
- [84] Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17(12):1185-1196.
- [85] Carson JL, Strom BL, Soper KA, West SL, Morse ML. The association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with upper gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 1987;147(1):85-8.
- [86] MacDonald TM, Morant SV, Robinson GC, Shield MJ, McGilchrist MM, Murray FE, McDevitt DG. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *BMJ* 1997;315(7119):1333-7.
- [87] Straube S, Tramèr MR, Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use. *BMC Gastroenterol* 2009;9:41.
- [88] Andrade C, Sharma E. Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Abnormal Bleeding. *Psychiatr Clin North Am* 2016;39:413–26.
- [89] 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
- [90] 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.

[91] 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.

[92] 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.

TITLE: Immune thrombocytopenia in very elderly patients: particularities in presentation and management. Results from a multicenter prospective study.

ABSTRACT:

Background: The aim of this case-control study was to describe the presentation and the management of primary ITP that occurs in very elderly patients (VEP; ≥ 80 years-old) in comparison with elderly patients (EP; ≥ 65 -79 years-old).

Methods: We included all newly diagnosed primary ITP patients aged ≥ 65 years included in the CARMEN-France registry. Patients were categorized by age groups (VEP vs EP). We compared patients' characteristics, ITP presentation and exposure to first and second-line treatments. We also assessed the factors associated to any bleeding, mucosal bleeding and severe bleeding at ITP onset in the VEP group using logistic regression models.

Results: Eighty-seven patients were included in the VEP group and 97 in the EP group. VEP had more comorbidities and exposure to multiple drugs (notably antithrombotic drugs). Median platelet count at ITP onset was similar between groups. The frequency of any bleeding was similar (58.6% versus 54.6%) as well as mucosal bleeding (25.3% versus 26.8%), but severe bleeding was more frequent in the VEP group (10.3% versus 4.1%). The frequencies of any bleeding and mucosal bleeding were higher in case of platelet count $< 20 \times 10^9/L$ in both groups. Severe bleeding occurred with platelet count $< 20 \times 10^9/L$ in all EP cases (n=4) while they occurred at any platelet count in the VEP group (n=9). In the VEP group, 85.1% of patients were treated for ITP, versus 80.4% in the EP group. VEP received more frequently corticosteroids plus intravenous immunoglobulin (IVIg) in comparison with EP (58.1% versus 48.7%). Response rates were similar. A second-line treatment was equally required and thrombopoietin receptor agonists were the first choice in both groups. In univariate analysis, the factors associated with any bleeding in the VEP group were polypharmacy (OR: 2.64; 95% CI: 1.08-6.48) and platelet count $< 20 \times 10^9/L$ (OR: 10.0; 95% CI: 3.49-28.63). In multivariate analysis, the factors associated to any bleeding were platelet count $< 20 \times 10^9/L$ (OR: 10.05; 95% CI: 4.83-67.39) and female sex (OR: 4.75; 95% CI: 1.31-17.32). In univariate analysis, the sole factor significantly associated with severe bleeding in the VEP group was exposure to anticoagulant drugs (OR: 7.61; 95% CI: 1.77-32.83).

Conclusions: VEP had more frequently severe bleeding at ITP onset, were more frequently exposed to IVIg but did not require more frequently a second-line treatment. The pattern of second-line treatment was similar between groups. Female sex and platelet count $< 20 \times 10^9/L$ were major risk factors of any bleeding in VEP, and exposure to anticoagulant was highly associated with severe bleeding.

KEYWORDS: immune thrombocytopenia; elderly.

**PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE PRIMAIRE DU
SUJET TRÈS ÂGÉ : PARTICULARITÉS DE PRÉSENTATION ET DE
PRISE EN CHARGE – RÉSULTATS D'UNE ÉTUDE PROSPECTIVE
MULTICENTRIQUE**

RESUME EN FRANÇAIS :

L'objectif de cette étude cas-témoins était de décrire la présentation et la prise en charge des patients très âgés (PTA, ≥ 80 ans) atteints de PTI primaire, en comparaison avec des patients âgés (PA, $\geq 65-79$ ans). La source de données était le registre prospectif CARMEN-France ; 87 PTA et 97 PA ont été inclus. Les PTA avaient plus de comorbidités et de polymédication (antithrombotiques notamment). La numération plaquettaire (NP) médiane et les fréquences des saignements de tout type (58,6% contre 54,6%) et des saignements muqueux (25,3% contre 26,8%) étaient similaires dans les 2 groupes, mais on observait plus de saignements graves chez les PTA (10,3% contre 4,1%). En première ligne, les PTA ont reçu plus d'immunoglobulines intraveineuses (58,1% contre 48,7%). Les taux de réponses étaient similaires. Un traitement de deuxième ligne était prescrit de manière équivalente, et les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine étaient le premier choix dans les 2 groupes. En analyse multivariée, les facteurs associés au risque de saignement de tout type chez les PTA étaient une NP $<20 \times 10^9/L$ (OR : 10,05 ; IC 95% : 4,83-67,39) et le sexe féminin (OR : 4,75 ; IC 95% : 1,31-17,32). En analyse univariée, le principal facteur associé à la survenue de saignement grave chez les PTA était l'exposition aux anticoagulants (OR : 7,61 ; IC 95% : 1,77-32,83).

TITRE ET RESUME EN ANGLAIS : **Immune thrombocytopenia in very elderly patients: particularities in presentation and management. Results from a multicenter prospective study.**

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine interne

MOTS-CLÉS : Purpura thrombopénique immunologique, sujet âgé.

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