



Université
de Toulouse

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Présentée et soutenue par :
Guillaume MOULIS

Le 5 janvier 2016

Titre :

Pharmacoépidémiologie de la thrombopénie immunologique en France.
Suivi de cohorte issue du Système National d'Information Inter-Régimes de
l'Assurance Maladie et création d'un registre clinique.

ED BSB : Pharmacologie

Unité de recherche :

UMR 1027 INSERM-Université Paul Sabatier

Directeur(s) de Thèse :

Dr Maryse LAPEYRE-MESTRE
Pr Laurent SAILLER

Rapporteurs :

Pr Antoine PARIENTE
Pr Marc MICHEL

Autre(s) membre(s) du jury :

Pr Florence TUBACH
Pr Daniel ADOUE

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Antoine Pariente

Merci d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail. Votre enthousiasme et votre rigueur nous ont donné envie de faire de la pharmacoépidémiologie. Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur Marc Michel

Merci d'avoir également accepté d'être rapporteur de ce travail. Vous nous avez acceptés pendant six mois dans votre service et l'apprentissage à vos côtés fut un réel plaisir. Votre expérience de la maladie et en recherche clinique éclaireront les intérêts et les limites de ce travail.

A Madame le Professeur Florence Tubach

Nous vous sommes extrêmement reconnaissants d'avoir accepté de juger ce travail. Votre expertise épidémiologique sur les maladies auto-immunes apportera un regard critique et comparatif précieux sur ce travail.

A Monsieur le Professeur Daniel Adoue

Vous nous avez confié de travailler sur l'épidémiologie et la pharmacoépidémiologie des cytopénies auto-immunes. L'idée du registre CARMEN est vôtre, et rien n'aurait été possible sans votre soutien. Nous ne savons comment vous remercier pour avoir permis la création de cette cohorte.

A Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre

Vous avez accepté de codiriger ce travail. Encore et encore, merci de nous former dans votre équipe, merci pour votre aide continue, votre rigueur, votre ouverture d'esprit et votre esprit clinique sans pareils.

A Monsieur le Professeur Laurent Sailer

Vous avez naturellement codirigé ce travail. Vous nous avez ouvert les portes de la Médecine Interne puis de la pharmacoépidémiologie des maladies auto-immunes. Vous avez imaginé et permis la cohorte FAITH. Merci pour votre confiance sans cesse renouvelée depuis toutes ces années, merci pour votre attention permanente, tant sur le plan humain que sur le plan technique.

-

A Laurent Duchet et son équipe de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés qui ont réalisé les extractions du SNIIR-AM pour créer la cohorte FAITH. A tous les médecins investigateurs et les patients participant à la cohorte CARMEN.

-

A mon épouse Florence, à Chloé et à Thomas

Sans vous rien ne serait possible. Merci à tous les trois pour votre soutien sans faille.

A mes parents,

Modèles de dévouement au malade et de recherche scientifique rigoureuse. Merci pour tout votre soutien, depuis toujours.

A ma famille, ma belle-famille, mes amis, les équipes de Médecine interne et de Pharmacoépidémiologie,

Votre entourage et votre regard sont si importants.

Sommaire

1. Introduction.....	1
1.1. Généralités sur la thrombopénie immunologique (TI).....	1
1.1.1. Définition.....	1
1.1.2. Historique.....	2
1.1.3. Grands mécanismes physiopathologiques.....	4
1.1.4. Nomenclature.....	7
1.2. Epidémiologie de la thrombopénie immunologique.....	7
1.2.1. Ce qui est connu.....	7
1.2.2. Résumé : les inconnues.....	20
1.3. Traitement de la thrombopénie immunologique de l'adulte.....	21
1.3.1. Corticoïdes.....	21
1.3.2. Splénectomie.....	25
1.3.3. Immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse.....	26
1.3.4. Rituximab.....	27
1.3.5. Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine.....	30
1.3.6. Médicaments ayant une place plus marginale.....	32
1.3.7. Combinaisons thérapeutiques.....	35
1.3.8. Place de ces différents traitements dans la stratégie thérapeutique de la TI de l'adulte.....	35
1.3.9. Résumé : les inconnues.....	36
2. Objectifs du travail de thèse.....	38
2.1. Généralités.....	38
2.2. Décrire l'épidémiologie de la TI incidente à l'échelle de la France par une approche pharmacoépidémiologique sur base de données populationnelle de l'Assurance Maladie.....	38
2.3. Décrire l'exposition aux traitements de la TI en vie réelle chez l'adulte.....	39
2.3.1. Exposition initiale aux traitements de la TI de l'adulte.....	39
2.3.2. Evaluer l'exposition aux traitements non corticoïdes de la TI en vie réelle chez l'adulte atteint de TI primaire avant la phase de chronicité.....	40
2.4. Evaluer la couverture vaccinale chez les adultes traités par splénectomie ou rituximab pour une TI primaire à l'échelle de la France.....	40
2.5. Evaluer le risque infectieux des différents traitements de la TI primaire chez l'adulte.....	40
2.5.1. Préambule : Estimer la fonction de risque infectieux des corticoïdes.....	40
2.5.2. Evaluer le risque d'infections des traitements et l'effet préventif des vaccinations chez les patients non splénectomisés.....	41
3. Matériel.....	42
3.1. Matériel existant pour étudier la thrombopénie immunologique.....	42
3.1.1. Cohortes en population (bases de données électroniques).....	42
3.1.2. Cohortes cliniques prospectives.....	43
3.2. Matériel constitué pour ce travail de thèse : Méthodes.....	46
3.2.1. Cohorte FAITH.....	46
3.2.2. Registre CARMEN.....	53
3.3. Matériel constitué pour ce travail de thèse : Résultats.....	56
3.3.1. Constitution de la cohorte FAITH.....	56
3.3.2. Constitution de la cohorte CARMEN.....	58
4. Réponse aux objectifs : méthodes spécifiques et résultats.....	62
4.1. Décrire l'épidémiologie de la TI incidente à l'échelle de la France par une approche pharmacoépidémiologique sur base de données populationnelle de l'Assurance Maladie.....	62
4.1.1. Points de Méthodes.....	62
4.1.2. Résultats clés.....	63
4.1.3. Principales limites.....	64
4.1.4. Ce que cette étude apporte.....	65

4.1.5. Article.....	65
4.2. Evaluer l'exposition aux traitements de la TI en vie réelle chez l'adulte	81
4.2.1. Evaluer l'exposition initiale aux traitements de la TI de l'adulte	81
4.2.2. Evaluer l'exposition aux traitements non corticoïdes de la TI en vie réelle chez l'adulte atteint de TI primaire avant la phase de chronicité.....	85
4.3. Evaluer la couverture vaccinale chez les adultes traités par splénectomie ou rituximab pour une TI primaire à l'échelle de la France.....	94
4.3.1. Points de Méthodes.....	94
4.3.2. Résultats clés	94
4.3.3. Principales limites.....	95
4.3.4. Ce que cette étude apporte.....	96
4.3.5. Article.....	96
4.4. Evaluer le risque infectieux des différents traitements de la TI primaire chez l'adulte	102
4.4.1. Préambule : Estimer la fonction de risque infectieux des corticoïdes.....	102
4.4.2. Evaluer le risque d'infections des traitements et l'effet préventif des vaccinations chez les patients non splénectomisés.....	127
5. Perspectives.....	133
5.1. Etude FAITH.....	133
5.2. Etude CARMEN	133
Références.....	135
Liste des abréviations	151
Annexes.....	153
Annexe 1. Protocoles des études FAITH et CARMEN	154
Annexe 2. Description du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie	166
Annexe 3. Tables et variables du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) utilisées pour la constitution de la cohorte FAITH.....	173
Annexe 4. Documents de recueil de données du registre CARMEN.....	177
Titre et résumé en anglais	177

1. Introduction

1.1. Généralités sur la thrombopénie immunologique (TI)

1.1.1. Définition

La thrombopénie immunologique (TI) est une maladie auto-immune rare conduisant à une thrombopénie. Chez l'adulte, il en résulte un risque de saignement spontané dès lors que les plaquettes sont en dessous d'un seuil de 30 giga/litre (G/L), ou 50 G/L en cas de trouble de l'hémostase ou autre facteur de risque de saignement surajouté. Ce seuil est de 10 G/L chez l'enfant.^{1,2}

Le diagnostic de TI est défini par a) l'existence d'une thrombopénie et b) l'exclusion des autres causes de thrombopénie.²⁻⁴ Le seuil utilisé pour définir la thrombopénie est de moins de 150 G/L. Ce seuil est appliqué à la définition de TI en France.² En revanche, les anglo-saxons ont récemment choisi le seuil de moins de 100 G/L pour définir la TI,^{3,4} car : a) certaines ethnies non caucasiennes ont des numérations plaquettaires comprises entre 100 et 150 G/L de façon physiologique⁵ ; b) dans une cohorte italienne de 217 patients ayant des numérations plaquettaires comprises entre 100 et 150 G/L et suivie en médiane 64 mois, le risque de développer une TI (définie par une numération plaquettaire <100G/L) à 10 ans était considéré comme négligeable (6,9%, intervalle de confiance à 95% - IC95% : 4,0-12,0%)⁶ ; et c) cela évite de suspecter une TI chez la femme enceinte devant une numération plaquettaire comprise entre 100 et 150 G/L, situation commune au troisième trimestre de grossesse en raison d'une hémodilution.⁷

1.1.2. Historique

1.1.2.1. *Distinction entre purpura vasculaire et purpura thrombopénique*

Si le purpura est une lésion connue depuis l'Antiquité, la première description de patients ayant un purpura chronique est due à Avicenne (Canon de la Médecine, 1025).⁸ Les premières descriptions évocatrices de TI, c'est à dire de patients développant un purpura en l'absence de fièvre, associé à des saignements muqueux, et évoluant spontanément vers la guérison ont été faites par le Portugais Lusitanus (1556) et l'Autrichien Werlhof (1735).⁸ La distinction clinique entre le purpura vasculaire d'une part, inflammatoire, et le purpura hémorragique d'autre part, associé à des saignements muqueux, a été instaurée par Henoch en 1899.⁸ Les premières observations des plaquettes sur frottis sanguins datent de 1841 (Gulliver, Addison), et leur identification comme lignée cellulaire à part entière de 1879 (Ehrlich).⁸ La découverte du rôle hémostatique des plaquettes est due à l'Italien Bizzozero, à qui l'on doit le terme de « plaquettes ».⁸ Le lien entre purpura hémorragique et thrombopénie a été établi dans les années 1883-1889 (Brohm, Denys, Hayem).⁸

1.1.2.2. *Une destruction plaquettaire essentiellement splénique*

Le rôle de la rate dans la destruction des plaquettes dans le purpura thrombopénique a été démontré en 1916 par le Polonais Paul Kaznelson, qui, par analogie avec l'anémie hémolytique auto-immune, tenta avec succès une splénectomie chez une patiente de 36 ans souffrant de purpura thrombopénique chronique « idiopathique ».⁹ A la fin des années 1970, les techniques de marquage radioactif des plaquettes couplées à une acquisition d'images scintigraphiques « corps entier » montrèrent une durée de vie diminuée des plaquettes avec un site de destruction splénique pour la majorité des patients. Dans les années 1990-2000, plusieurs études utilisant un marquage à l'¹¹¹Indium ont montré une corrélation entre un site de destruction splénique et une augmentation des chances de succès de la splénectomie.¹⁰⁻¹⁴ La splénectomie demeure le traitement de référence de la TI chronique selon les dernières recommandations de la société américaine d'hématologie en 2011.⁴

1.1.2.3. Du purpura thrombopénique « idiopathique » au purpura thrombopénique « auto-immun »

Après plusieurs arguments d'expérimentation animale au début du XX^{ème} siècle,⁸ le mécanisme immunologique de la destruction plaquettaire du purpura thrombopénique « idiopathique » a été démontré par Harrington et Hollingworth en 1951.¹⁵ Après l'observation d'un purpura thrombopénique transitoire chez un nouveau-né d'une mère atteinte de purpura thrombopénique « idiopathique », suggérant un passage transplacentaire d'anticorps maternels, Harrington s'injecta du sérum d'une patiente atteinte de TI. Il développa une thrombopénie et un syndrome hémorragique cutanéomuqueux dans les jours qui suivirent, puis guérit spontanément une semaine plus tard. L'expérience fut confirmée avec d'autres volontaires.¹⁵ En 1965, Shulman confirma que cette substance causale humorale était une immunoglobuline.¹⁶ Le développement des techniques d'immuno-capture dans les années 1980 a permis d'identifier la cible de ces anticorps : les glycoprotéines plaquettaires, notamment les GPIIb/IIIa.^{17,18} Le purpura thrombopénique « idiopathique » est devenu purpura thrombopénique « immunologique » ou « auto-immun ».

1.1.2.4. Un défaut de production médullaire souvent associé

La destruction périphérique des plaquettes n'est pas seule en cause. La possibilité d'un défaut de production plaquettaire a été évoqué dès 1915 par Frank.⁸ En 1946, Dameshek et Miller observèrent que moins d'un tiers des patients avaient une activité de production plaquettaire augmentée, adaptée à la destruction périphérique.^{8,19} En 1978, Mc Millan démontra l'existence d'une production par les lymphocytes B spléniques d'auto-anticorps dirigés contre les mégacaryocytes.²⁰ Depuis, le rôle négatif de ces auto-anticorps sur la production plaquettaire a été prouvé, par destruction des mégacaryocytes ou inhibition de leur maturation.^{21,22} Au début des années 2000, une participation de lymphocytes T CD8⁺ intra-médullaires à cette inhibition mégacaryocytaire a également été mise en évidence.²³

1.1.2.5. Découverte de la thrombopoïétine

La dernière étape historique dans la physiopathologie de la TI est la découverte de la thrombopoïétine (TPO), clonée simultanément par plusieurs équipes en 1994.²⁴⁻²⁷

Cette protéine est synthétisée essentiellement par le foie (mai aussi le rein, la rate, la moelle osseuse).²⁸ En se fixant sur un récepteur spécifique à la membrane des mégacaryocytes (cMPL ou CD110), la TPO stimule leur prolifération, leur différenciation, leur maturation et la production de plaquettes.²⁹ Au contraire des thrombopénies d'origine purement centrale, les concentrations plasmatiques de TPO sont le plus souvent basses dans la TI.^{30,31} Les mécanismes de la régulation de la synthèse de TPO ont été très largement débattus.³² Tout récemment, il a été démontré dans un modèle murin que la synthèse hépatique de TPO est sous la dépendance de la clairance des plaquettes sénescentes *via* la reconnaissance par les hépatocytes des plaquettes désialylées par le récepteur d'Ashwell-Morell.³³ Dans la TI, la clairance des plaquettes non sénescentes est d'origine immunologique, expliquant des taux de TPO inadaptés au pool plaquettaire circulant.³³ Cela explique le développement de TPO recombinante pour le traitement de la TI (abandonnée en raison d'immunisation croisant avec la TPO endogène) puis d'agonistes du récepteur de la TPO.^{28,34,35} Deux d'entre eux ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux Etats-Unis et en Europe dans l'indication de TI entre 2008 et 2010.³⁶⁻³⁹

1.1.2.6. Nomenclature actuelle : du purpura thrombopénique auto-immun à la thrombopénie immunologique

En 2009, un groupe de travail réuni afin d'établir une standardisation internationale des définitions a proposé le terme de thrombopénie immunologique, car le purpura n'est pas un signe obligatoire de TI.¹

1.1.3. Grands mécanismes physiopathologiques

1.1.3.1. Terrain de prédisposition génétique

Il n'y a pas de terrain génétique univoque clair dans la TI. De rares cas familiaux et notamment entre jumeaux monozygotes ont été rapportés,⁴⁰ n'excluant pas une exposition environnementale commune. Dans l'étude cas-témoins française PGRx visant à évaluer le lien entre exposition vaccinale et survenue de TI, 8,1% des patients avaient un antécédent familial de maladie auto-immune au premier degré (parmi : sclérose en plaque, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, thyroïdite auto-

immune, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique), de façon similaire aux témoins (7,5%).⁴¹ La notion d'une incidence de TI plus faible chez les sujets Noirs⁴² a été remise en question par une large étude épidémiologique dans la base de données des vétérans de l'armée américaine.⁴³

Aucun haplotype du système HLA n'a été identifié de façon convaincante comme corrélé à la survenue de TI.^{40,44,45} En revanche, certains polymorphismes des Fcγ récepteurs (FcγR) ou de cytokines pourraient être associés à la survenue de TI ou au passage à la chronicité de la maladie.^{44,45} Ces résultats méritent d'être vérifiés dans diverses populations.

1.1.3.2. Rôle de l'environnement

Le rôle d'agents infectieux dans la genèse de la TI a été évoqué. Près de deux tiers des enfants ayant une TI ont eu une infection (le plus souvent virale) dans les deux mois précédant le début de la TI.⁴⁶ De nombreux virus, et plus récemment dans certaines populations *Helicobacter pylori*, ont été impliqués dans la physiopathologie de la TI.⁴⁴⁻⁴⁷ Un mécanisme de mimétisme moléculaire (réaction croisée entre des protéines microbiennes et des glycoprotéines plaquettaires) a été évoqué pour *Helicobacter pylori*, le virus de l'immunodéficience acquise (VIH) et le virus de l'hépatite C (VHC).^{44,45,47} Cependant, il s'agit le plus souvent d'une mise en action non spécifique du système immunitaire, avec prolifération de clones auto-réactifs déjà présents mais quiescents (contrôlés) jusque-là.^{44,45,47}

Certaines TI sont provoquées par des médicaments. De nombreux médicaments ont été impliqués,^{48,49} au premier rang desquels les antibiotiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.⁵⁰ Dans la forme classique, il s'agit de la création d'un auto-antigène haptène-glycoprotéine plaquettaire générant un néoantigène (mécanisme dit immuno-allergique), ou bien de modifications conformationnelles de glycoprotéines plaquettaires révélant des antigènes cryptiques.⁵¹ Ce mécanisme a été démontré avec le paracétamol et le naproxène.⁵² Dans ces cas, la TI guérit spontanément dans les jours suivant l'arrêt de l'exposition au médicament en cause. Cependant, l'induction de TI chroniques par des médicaments a été décrite.⁵¹ Les mécanismes n'en sont pas clairs. C'est le cas des vaccins, qui représentent la moitié des TI iatrogènes notifiées à la pharmacovigilance française.⁴⁹ Tous les vaccins ont été impliqués. Cependant, à ce jour, seule la vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons a été clairement liée au

développement de TI par des études cas-témoins.^{50,53,54} Un manque de puissance des études précédemment réalisées a pu empêcher de mettre en évidence des excès de risque modérés avec d'autres vaccins.⁴¹

1.1.3.3. Rôle du système immunitaire dans la destruction plaquettaire

Comme dit précédemment, le mécanisme principal de la thrombopénie est une réaction auto-immune humorale avec fixation d'auto-anticorps dirigés contre des glycoprotéines plaquettaires.¹⁷ Les plaquettes recouvertes d'anticorps sont alors éliminées principalement dans la rate, mais aussi dans le foie et la moelle osseuse après fixation sur les FcγR macrophagiques.^{44,45,47} La présence de clones B auto-réactifs est primitivement due à un échec d'apoptose centrale, de mécanisme mal connu.^{44,45} La prolifération lymphocytaire B est favorisée par un excès numérique et de fonction des cellules *T follicular helper* (TFH) des centres germinatifs spléniques⁵⁵ et un polymorphisme du gène du *B-cell activating factor* (BAFF) rendant compte de taux sériques accrus de cette cytokine.⁵⁶ Une rupture de tolérance périphérique a également été démontrée, avec un défaut de fonction des lymphocytes T régulateurs (CD3⁺ CD5^{high} CD127^{low} Foxp3⁺) sériques⁵⁵ et spléniques (chez les patients en échec de rituximab).⁵⁷ Un éventuel rôle des cellules Th17 n'est pas confirmé.⁴⁵ Enfin, un polymorphisme des FcγR chez l'enfant pourrait participer à la chronicité de la TI.⁵⁸

Ces défauts de régulation du système immunitaire expliquent l'association de la TI dans près de 15% des cas à des maladies autoimmunes systémiques, des néoplasies ou des déficits immunitaires primitifs.⁴⁷

Plus récemment, des observations *in vitro* puis *in vivo* ont montré l'existence d'une destruction plaquettaire par un mécanisme T cytotoxique. Ce mécanisme semble cependant minoritaire.^{44,45}

1.1.3.4. Défaut de production plaquettaire

Des déficits quantitatifs et fonctionnels des mégacaryocytes sont observés dans la TI. Ils sont expliqués par : 1) une affinité des auto-anticorps pour les glycoprotéines mégacaryocytaires^{20,21,59} responsable d'une apoptose des mégacaryocytes²² ; 2) une réaction T CD8⁺ spécifique empêchant la production de plaquettes normales²³ ; et 3) une sécrétion inadaptée de TPO (voir paragraphe 1.1.2.5.).^{30,31,33}

1.1.4. Nomenclature

En 2009, un groupe de travail international a proposé une standardisation des termes utilisés dans la TI.^{1,60}

La définition de la TI a déjà été évoquée (voir paragraphe 1.1.).

On parle de TI *primaire* lorsqu'elle n'est pas associée à une autre maladie (infection chronique, néoplasie, maladie auto-immune systémique, déficit immunitaire primitif). Dans le cas contraire, on parle de TI *secondaire*.

L'évolution de la maladie est séparée en trois phases : la TI *aiguë* de moins de trois mois d'évolution, la TI *persistante* entre 3 et 12 mois d'évolution, et la TI *chronique* après 12 mois.

La *réponse* au traitement dans les essais cliniques est définie par l'absence de signe hémorragique et une numération plaquettaire > 30 G/L à deux reprises à au moins 7 jours d'intervalle. La *réponse complète* est définie par l'absence de signe hémorragique et une numération plaquettaire > 100 G/L à deux reprises à au moins 7 jours d'intervalle.

1.2. Epidémiologie de la thrombopénie immunologique

1.2.1. Ce qui est connu

1.2.1.1. Incidence et prévalence globales

1.2.1.1.1 Incidence

En 2009, Terrel et al. ont recensé 14 études ayant estimé l'incidence de la TI (Tableau 1).⁶¹ A part une étude koweitienne et une étude états-unienne, toutes les études avaient été conduites en Europe du Nord. Toutes ont été réalisées avant les années 2000, sauf deux études conduites dans la *Clinical Practice Research Database* (CPRD) britannique dont les périodes d'étude allaient du début des années 1990 (1990 pour l'une et 1992 pour l'autre) jusqu'à 2005.^{62,63} Les estimations d'incidence annuelle variaient de 1,1 à 12,5/100 000 habitants chez les enfants et de 1,6 à 3,9/100 000

habitants chez les adultes.⁶¹ Deux études, une réalisée en Suède⁶⁴ et une au Royaume-Uni,⁶³ ont estimé l'incidence annuelle globale de la maladie quel que soit l'âge, à respectivement 2,5 et 3,9/100 000 habitants.

Ces variations d'estimation d'incidence sont essentiellement expliquées par des différences méthodologiques quant à la sélection ou à la définition des patients (Tableau 1).

L'étude possédant le plus grand effectif est la plus récente, conduite dans le CPRD, et ayant inclus 1145 patients incidents en 15 ans (1990-2005).⁶³

1.2.1.1.2. Prévalence

Cinq études ont estimé la prévalence de la TI.

Chez l'enfant, Hedman et al. ont estimé au début des années 1990 la prévalence de la TI en Suède en envoyant un questionnaire à l'ensemble des pédiatres et hématologistes du pays. L'estimation était 4,6/100 000 enfants de moins de 16 ans.⁶⁵

Segal et Powe ont estimé la prévalence de la TI en 2002 dans l'état du Maryland. Les patients étaient identifiés en utilisant les codes diagnostiques de TI (Classification internationale des maladies, version 9 - CIM-9) de consultations et d'hospitalisations des hôpitaux de cet état. L'estimation était de 9,5/100 000 habitants. De façon intéressante, cette étude montra une augmentation de la prévalence avec l'âge, effet probablement combiné d'une augmentation de l'incidence et d'un passage plus fréquent à la chronicité.⁶⁶

Terrel et al. ont estimé la prévalence de la TI en Oklahoma entre 1995 et 2004. Les patients étaient identifiés en utilisant les codes diagnostiques de TI (CIM-9) de consultations ou d'hospitalisations auprès des hématologistes de l'état. La population de l'état en 2000 a servi de dénominateur. La prévalence a été estimée à 11,2/100 000 habitants.⁶⁷

Tableau 1. Etudes ayant estimé l'incidence de la thrombopénie immunologique. D'après Terrel et al.⁶¹

Etude	Pays	Période d'étude	Effectif	Incidence annuelle (/100 000 habitants)	Numérateur	Dénominateur
Enfants						
Cohn et al. ⁶⁸	Danemark	1959-1969	154	1,1	Tous les patients <15 ans hospitalisés pour une thrombopénie isolée ; identification peu claire	Population danoise
Watts et al. ⁶⁹	USA	1993-2003	409	4,0	Tous les patients <18 ans hospitalisés ou ayant consulté en hématologie au <i>Birmingham children's hospital</i> (centre tertiaire) avec une code CIM-9 de TI ; vérification des dossiers	Population de l'Alabama en 2000
Lilleyman et al. ⁷⁰	Royaume-Uni	1980-1994	70	4,8	Questionnaire auprès de tous les hématologistes et pédiatres du Royaume-Uni, patients <14 ans	?
Zeller et al. ⁷¹	Norvège	1996-1997	92	5,3	Questionnaires envoyés à tous les départements hospitaliers de pédiatrie, patients <14 ans	Population suédoise
Zeller et al. ⁷²	Danemark, Finlande, Islande, Norvège, Suède	1998-1999	506	4,8	Etude prospective dans tous les hôpitaux scandinaves des patients <14 ans avec une numération plaquettaire eu diagnostic <30 G/L ; puis extrapolation à l'ensemble des TI	?
Bolton-Maggs et al. ⁷³	Royaume-Uni	1995-1996	427	3,0	Questionnaire avec inclusion prospective auprès de tous les pédiatres du Royaume-Uni, patients <15 ans ; taux de réponse : 94%	Population du Royaume Uni
Sutor et al. ⁷⁴	Allemagne	1996-1997	323	2,2	Questionnaire avec inclusion prospective auprès de tous les pédiatres hospitalier d'Allemagne, patients <17 ans, plaquettes <30 G/L et saignement ; taux de réponse : 94%	Population allemande
Zaki et al. ⁷⁵	Koweït	1981-1986	60	12,5	Recueil rétrospectif au <i>Farwania hospital</i> des patients entre 1 et 14 ans avec saignement et myélogramme normal ; identification peu claire	Population dans la région de cet hôpital tertiaire
Reid et al. ⁷⁶	Angleterre	1984-1994	26	0,46	Recueil prospectif auprès des pédiatres hématologistes du Nord du Royaume-Uni, patients >15 ans ayant une TI chronique (>6 mois)	Population de la région
Adultes						
Fredriksen et al. ⁷⁷	Danemark	1973-1995	221	2,6	Patients identifiés par les codes CIM-8 et CIM-10 dans tous les hôpitaux du comté de Funen, puis validation diagnostique par relecture des dossiers, patients >16 ans, numération plaquettaire <100 G/L	Population du comté de Funen

Tableau 1 (Suite). Etudes ayant estimé l'incidence de la thrombopénie immunologique. D'après Terrel et al.⁶¹

Etude	Pays	Période d'étude	Effectif	Incidence annuelle (/100 000 habitants)	Numérateur	Dénominateur
Neylon et al. ⁷⁸	Angleterre	1993-1999	245	1,6	Etude prospective auprès des hématologues ; patients >15 ans, numération plaquettaire <50G/L, myélogramme normal	Population du Nord du Royaume-Uni
Abrahamson et al. ⁶²	Royaume-Uni	1992-2005	840	3,9	Etude dans le CPRD (médecins généralistes); patients >17 ans avec code de TI (<i>Oxford Medical Information system</i>) incidents (période de 1 an sans code de TI avant le 1 ^{er} code de TI)	Population couverte par le CPRD
Enfants et adultes						
Bottiger et al. ⁶⁴	et Suède	1964-1968	152	2,5	Patients identifiés par les codes diagnostiques ICD-9 dans tous les hôpitaux de la région d'Uppsala, puis validation diagnostique par relecture des dossiers, numération plaquettaire <100 G/L	Population de la région
Schoonen et al. ⁶³	et Royaume-Uni	1990-2005	1145	3,9	Etude dans le CPRD (médecins généralistes); patients avec code de TI (<i>Oxford Medical Information system</i>) incidents (sans code de TI avant 1990) Population couverte par le CPRD	Population couverte par le CPRD

Ces trois études sous-estiment la vraie prévalence de la TI. La première étude se heurte à un risque de biais de mémorisation de la part des praticiens interrogés. Les trois études états-uniennes ne se sont intéressées qu'à des patients hospitalisés pendant une année (celle de Segal et Powe) ou à des patients suivis par des hématologues (celle de Terrel et al.), donc probablement la sous-population des patients les plus graves. En 2006, Feudjo-Tepie et al. (laboratoire *GlasgowSmithKline*) ont répété la méthodologie employée par Segal et Powe dans la base de données de l'*Integrated Healthcare Information System* (base de données d'assurance états-unienne).⁷⁹ La période d'étude allait de 2002 à 2006 (23,6 millions de personnes couvertes). La prévalence globale de la TI chronique (au moins 2 codes diagnostiques à au moins 6 mois d'intervalle) chez l'adulte, ajustée sur l'âge et le genre, était 20,3 pour 100 000 habitants (intervalle de confiance à 95% - IC 95% : 20,1-20,5). La prévalence augmentait régulièrement avec les tranches d'âge, passant pour les sujets de sexe féminin de 8,37/100 000 habitants (IC 95% : 6,03-10,7) chez les 0-4 ans à 34,6/100 000 habitants (IC 95% : 31,5-37,8) chez les 65 ans et plus, et pour les sujets de sexe masculin de 9,09/100 000 habitants (IC 95% : 6,71-11,5) à 38,3/100 000 habitants (IC 95% : 34,8-41,8).⁷⁹

En 2011, Bennett et al. (laboratoire *GlasgowSmithKline*) ont estimé la prévalence de la TI dans les données du CPRD, en se basant de fait sur des codes diagnostiques de soins primaires.⁸⁰ Une base de données en soins primaires est plus appropriée pour estimer la prévalence de la TI, prenant en compte des TI modérées chroniques ne nécessitant pas de soins hospitaliers ou spécialisés. La période d'étude s'étendait de 1992 à 2009. Tous les adultes (au moins 18 ans) avec au moins un code diagnostique de TI ont été inclus. L'estimation de prévalence globale était 50,29/100 000 habitants (IC 95% : 48,51-52,06). Elle augmentait avec l'âge : 30,09/100 000 habitants (IC 95% : 28,27-31,90) dans la tranche d'âge des 18-49 ans, 58,22/100 000 habitants (IC 95% : 53,88-62,57) dans la tranche d'âge des 50-64 ans, et 93,80/100 000 habitants (IC 95% : 88,76-98,85) dans la tranche d'âge des 65 ans et plus. Là encore, la prévalence était plus élevée chez les femmes dans chacune des trois tranches d'âge.⁸⁰ L'explication de ce phénomène, opposé à ce qui est observé pour l'incidence (voir *infra*), reste à faire : s'agit-il d'un passage plus fréquent à la chronicité chez les femmes ? D'une espérance de vie plus importante chez les femmes avec une TI chronique en raison de moins de comorbidités ?

1.2.1.2. Variations d'incidence selon l'âge et le genre

La prédominance nettement féminine dans la tranche d'âge des 18-40 ans est longtemps restée un dogme, encore soutenu dans une mise au point de 2002 sur la TI dans le *New England Journal of Medicine*.⁴⁰

Pourtant, dès 1999, Frederiksen et al. analysèrent une cohorte de 221 patients de plus de 15 ans repérés à partir des codes diagnostiques CIM-8 ou CIM-10 de TI en hospitalisation ou en consultation hospitalière dans le comté de Funen au Danemark (Tableau 1).⁷⁷ Ils montrèrent pour la première fois que l'incidence de la maladie était la plus importante chez les patients de plus de 60 ans (4,62/100 000 habitants par an, IC 95% [3,72-5,52], contre 1,94/100 000 habitants par an, IC 95% [0,59-2,29] chez les moins de 60 ans.⁷⁷ Le manque de puissance statistique n'a pas permis de mettre en évidence des différences d'incidence entre femmes et hommes.

En 2009, Schoonen et al. ont identifié à partir des codes diagnostiques de TI dans le CPRD 1145 patients atteints de TI incidente entre 1990 et 2005 (Tableau 1).⁶³ Une telle cohorte, d'une ampleur inégalée, a permis de montrer une répartition bimodale de l'incidence de la maladie : les auteurs ont observé un pic modéré chez les enfants de moins de 18 ans (4,2/100 000 habitants par an, IC 95% [3,7-4,7], puis une diminution chez les patients entre 18 et 64 ans (2,9/100 000 habitants par an, IC 95% [2,7-3,2]), puis un pic majeur chez les patients âgés de 65 ans et plus (7,4/100 000 habitants par an, IC 95% [6,6-8,1]). Globalement, l'incidence était plus élevée chez les femmes que chez les hommes (respectivement, 4,4/100 000 habitants par an, IC 95% [4,1-4,7] contre 3,4/100 000 habitants par an, IC 95% [3,1-3,7]). Cependant, on observait une prédominance masculine chez les enfants et après 65 ans.⁶³ Ces résultats n'ont pas été reproduits depuis.

1.2.1.3. Variations d'incidence selon l'origine ethnique

La notion d'une incidence plus faible chez les Noirs est controversée. Elle a été avancée par Terrel et al. en 2005.⁴² Dans 6 séries états-uniennes de patients atteints de TI et décrivant l'origine ethnique, la proportion de Noirs était comprise entre 16,7 et 47,1%, soit moins que la proportion de Noirs dans la population générale états-unienne.⁴² L'année suivante, une étude populationnelle a été conduite par Landgren et

al.⁴³ dans la base de données médico-administrative des Vétérans de l'armée américaine afin de répondre à cette question. Les 7196 patients étaient identifiés par des codes diagnostiques de la CIM (plusieurs versions utilisées au cours de la période d'étude, codes non précisés) en hospitalisation entre 1969 et 1996. L'incidence n'a pas été étudiée. La prévalence après standardisation directe sur l'âge (référence : population des USA en 2000) était similaire entre Noirs (189,3/100 000 habitants, IC 95% [153,7-224,9/100 000]) et Blancs (176,4/100 000 habitants, IC 95% [161,5-191,3/100 000]).⁴³ Cependant, la période de cette étude reste vaste avec des changements de version de la CIM ; la standardisation sur l'âge a été faite sur une population de référence sans rapport avec la période d'étude ; seuls les patients hospitalisés ont été repérés, ce qui ne représente pas la prévalence réelle de la TI ; par ailleurs, on peut imaginer des fréquences de passages à la chronicité différentes selon l'origine ethnique. Ainsi la question des variations d'incidence selon l'origine ethnique reste entière.

1.2.1.4. Variations d'incidence selon le territoire géographique

Nombre de maladies auto-immunes présentent des gradients géographiques d'incidence, expliqués par des facteurs environnementaux ou génétiques.⁸¹ Cependant, les études d'incidence de la TI ont essentiellement été confinées au pays du Nord de l'Europe. Les différences méthodologiques majeures entre les études empêchent toute comparaison entre pays (Tableau 1).

1.2.1.5. Variations saisonnières d'incidence

Seules deux études se sont intéressées aux variations saisonnières d'incidence de la TI, et uniquement chez l'enfant. Dans l'étude de Cohn incluant 433 enfants (Danemark, 1959-1969), un pic d'incidence était observé chez les enfants au printemps.⁶⁸ L'explication serait la fréquence des infections (notamment la grippe) dans les semaines précédant la TI chez l'enfant, jouant un rôle physiopathologique dans le déclenchement de la maladie.^{46,47}

Dans le registre de l'*Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group*, ayant inclus prospectivement 2190 enfants de moins de 16 ans nouvellement diagnostiqués pour une TI entre 1997 et 2000 dans 136 centres de

références disséminés dans le monde, un pic d'incidence était observé au printemps - début de l'été avec un nadir automnal.⁸²

Ces données n'ont jamais été confirmées depuis au sein d'un même territoire géographique, et l'existence de variations saisonnières chez l'adulte est inconnue.

1.2.1.6. Fréquence des TI secondaires

La fréquence de TI secondaires repose sur des estimations d'experts. En 2009, Cines estima la fréquence de TI secondaires à 20% des TI.⁴⁷ La répartition estimée est présentée dans le Tableau 2.

Tableau 2. Répartition des TI secondaires selon Cines.⁴⁷

Causes de TI secondaire	Fréquence
Lupus érythémateux disséminé	5%
Syndrome des antiphospholipides	2%
Leucémie lymphoïde chronique	2%
Syndrome d'Evans	2%
Hépatite C	2%
Infections systémiques variées	2%
Déficit immunitaire commun variable	1%
Autres déficits immunitaires primitifs ou acquis chez le transplanté	1%
VIH	1%
<i>Helicobacter pylori</i>	1%
Post-vaccinal	1%
Total	20%

La première estimation de la fréquence de certaines TI secondaires a été réalisée dans le CPRD en 2009 par Schoonen et al.⁶³ Les codes diagnostiques ont été recherchés entre le début de la période d'étude (1990) et 6 mois après la date de diagnostic, sauf pour les cancers solides (recherche de code de cancer uniquement dans l'année précédant le diagnostic de TI). La recherche de causes de TI secondaires n'était pas exhaustive. Globalement, pour les causes recherchées, les estimations étaient plus faibles que celles de Cines (Tableau 3). L'hépatite B et les syndromes myélodysplasiques

apparaissaient. Les hémopathies malignes (quelles qu'elles soient) étaient la cause la plus fréquente de TI secondaires (3,4% des TI).⁶³

Tableau 3. Répartition des TI secondaires dans le CPRD (n=1145, période 1990-2005).⁶³

Causes de TI secondaire	Fréquence
Hémopathie maligne	3,4%
Lupus érythémateux disséminé	1,3%
Syndrome des antiphospholipides	0,4%
Syndrome d'Evans	1,2%
Hépatite C	0,2%
Hépatite B	0,6%
VIH	0,3%
Syndromes myélodysplasiques	0,3%

1.2.1.7. Fréquence du passage à la persistance ou à la chronicité des TI

La fréquence des TI devenant persistantes et/ou chroniques a été estimée à 30% des TI de l'enfant et 70% des TI de l'adulte. Ces fréquences sont issues de séries anciennes (jusqu'aux années 1990) avec souvent un faible nombre de patients, et des méthodologies différentes.⁸³ Dans la série rétrospective de Stasi et al. qui fait référence (n=208), 17,8% des 121 adultes traités avaient à 6 mois une maladie éteinte sans traitement de fond, et 9,2% des 87 adultes non traités (asymptomatiques et plaquettes >50 G/L au diagnostic) avaient spontanément guéri à 6 mois.⁸⁴

1.2.1.8. Fréquence des hémorragies graves au diagnostic

La fréquence des hémorragies graves, affectant le système nerveux central ou le tube digestif, est mal connue. La plus grande évaluation en terme d'effectif est celle du registre prospectif de l'*Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group*, qui a inclus 1784 enfants (<16 ans) et 340 adultes (≥16 ans). Les fréquences des hémorragies du système nerveux central au diagnostic étaient 0,6% chez les enfants et 1,8% chez les adultes. La fréquence des hémorragies du tube digestif étaient

respectivement 2,9% et 1,9%.⁸⁵ Cependant, les patients inclus dans ce registre intercontinental étaient inclus dans des centres de référence, avec des maladies probablement plus graves. De façon similaire, la fréquence des hémorragies intracrâniennes concernaient au diagnostic 0,7% des 1454 adultes inclus dans un registre britannique (essentiellement rétrospectif), le *United Kingdom immune thrombocytopenia (UK-ITP) registry*.⁸⁶

La sévérité des symptômes au diagnostic⁸⁷ et l'âge sont probablement des facteurs de risque de saignement grave.^{88,89} En 2015, Neunert et al. ont réalisé une revue systématique de la littérature visant à établir la fréquence et les facteurs de risques de saignement chez les patients atteints de TI.⁹⁰ Les auteurs n'ont pas pu tirer de conclusions claires quant au risque de saignement non grave, car les études incluses ont été publiées avant la première tentative de standardisation internationale sur la définition des symptômes hémorragiques dans la TI qui date de 2013.⁹¹ Concernant le risque de saignement intracrânien, d'identification univoque, la fréquence estimée à partir des séries publiées était de 1,0% (IC 95% : 0,7-1,3%). Cependant, la durée de suivi dans les séries n'était pas identique et un calcul d'incidence aurait été plus juste. La rareté de cet événement n'a pas permis d'identifier des facteurs de risque, ou des différences de fréquence selon l'âge, le genre, le caractère primaire ou secondaire des TI.⁹⁰

1.2.1.9. Données épidémiologiques à long terme

Peu d'études se sont intéressées à l'évaluation de la morbidité et de la mortalité à long terme. Les études rétrospectives se heurtent à une proportion importante de perdus de vue et de recueil non standardisé des informations. Les études prospectives menées jusqu'alors comportaient peu de patients ou avaient un suivi à court terme. Ainsi ce sont des études menées sur des bases de données médico-administratives qui ont fourni des données de morbidité et de mortalité à long terme dans la TI.

Trois études en population ont évalué la mortalité.

Portielje et al. ont identifié 152 patients atteints de TI entre 1974 et 1994 à partir de 3 sources de données du centre hospitalier tertiaire de Leyde (Pays-Bas) : le registre des myélogrammes réalisés dans cet hôpital, les codes diagnostiques hospitaliers et la

base de données du service d'Hématologie.⁹² La mortalité et les causes de décès ont été recherchées par croisement avec les données de l'Etat civil. La médiane de suivi était de 10,5 ans (extrêmes : 2 mois ; 22,6ans). Six pour cent des patients ont été hospitalisés pour une infection dans ce même hôpital. La mortalité était similaire à celle de la population générale en cas de TI primaire (risque relatif – RR : 1,3 ; IC 95% : 1,1-2,2), mais plus élevée en cas de TI secondaire (RR : 6,0 ; IC 95% : 2,5-15,0). Cependant seuls 12 patients avaient une TI secondaire. Les causes de décès étaient connues pour 21 des 24 décès observés : il s'agissait principalement d'infection, de néoplasie, de maladie cardiovasculaire (n=4 chacun) et d'hémorragie (n=2).⁹²

Dans l'étude précédemment citée conduite dans le CPRD,⁶³ un excès de mortalité était noté en comparaison à des témoins en population générale assortis sur le genre et l'âge (*hazard ratio* – HR : 1,6 ; IC 95% : 1,3-1,9). Les causes de décès n'étaient pas analysées.⁶³

Récemment, Frederiksen et al. ont publié les données de mortalité à 20 ans de leur cohorte de 221 patients atteints de TI primaire identifiés entre 1973 et 1995 dans le comté de Funen (Danemark).^{77,93} Dix témoins en population générale du comté ont été appariés à chaque cas de TI sur l'âge, le genre et l'année de diagnostic. Les causes de mortalité ont été décrites grâce au registre danois des causes de décès (codage avec la CIM-8). Il y avait un excès de mortalité chez les patients atteints de TI en comparaison à la population générale (HR ajusté sur le score de comorbidité de Charlson⁹⁴ à la date de début de suivi : 1,48 ; IC 95% : 1,20-1,82). Les patients atteints de TI avaient également un excès de mortalité cardiovasculaire (HR ajusté : 1,5 ; IC 95% : 1,1-2,1), infectieuse (HR ajusté : 2,4 ; IC 95% : 1,0-5,7), par hémorragie (HR ajusté : 6,2 ; IC 95% : 2,8-13,5), et par néoplasie hématologique (HR ajusté : 5,7 ; IC 95% : 2,1-15,7). Il n'y avait en revanche pas d'excès de mortalité par néoplasie solide (HR ajusté : 1,0 ; IC 95% : 0,7-1,7).⁹³

La morbidité dans la TI primaire est essentiellement hémorragique, infectieuse, thrombotique et néoplasique hématologique.

Une étude a évalué le taux d'hospitalisation pour hémorragie intracrânienne. En 2011, Nørgaard et al. ont réalisé une étude en population au Danemark afin de comparer la morbidité des patients atteints de TI chronique à celle de la population générale.⁹⁵ Les patients d'au moins 18 ans étaient sélectionnés par la présence d'au moins deux codes

diagnostiques hospitaliers (consultation ou hospitalisation) de TI (CIM-10, code D.69.3) entre 1996 et 2007. Les dossiers médicaux ont été revus pour confirmer le diagnostic de TI (numération plaquettaire < 150 G/L et exclusion des autres causes de thrombopénie laissée à l'appréciation de l'investigateur). Les TI secondaires étaient exclues. Pour chacun des 407 patients identifiés, jusqu'à 10 témoins ont été assortis sur l'âge, le genre, l'année de diagnostic et le score de comorbidités de Charlson⁹⁴ à la date de début de suivi. Le suivi médian était de 4,6 ans (extrêmes : 0-11,5). Cinq patients (1,3%) ont eu un saignement intracrânien. Le risque relatif ajusté à 5 ans par rapport à la population générale était de 3,2 (IC95% : 1,2-9,0).⁹⁵

La morbidité infectieuse a été évaluée dans deux études. Dans l'étude de Portielje et al. citée ci-dessus, la morbidité a été évaluée par l'analyse des codes hospitaliers. A deux ans, 8 patients (6,0%) ont été hospitalisés pour une infection. Le taux d'hospitalisation pour infection était plus élevé chez les patients ayant une TI sévère définie par un nadir de numération plaquettaire < 30 G/L (7/111 soit 12,3%) que chez ceux ayant une thrombopénie modérée (1/23 soit 4,3%). Dans l'étude de Nørgaard et al. citée au paragraphe précédent, 62 patients (15,2%) ont eu une consultation hospitalière ou une hospitalisation pour une infection. Le risque relatif ajusté à 5 ans par rapport à la population générale était de 4,5 (IC95% : 3,3-6,1).⁹⁵ Les types d'infections plus fréquents par rapport à la population générale étaient les infections respiratoires, les infections virales et les septicémies. Il n'y a pas eu de stratification sur les infections diagnostiquées en hospitalisation *versus* en consultation, ces dernières expliquant probablement la fréquence élevée des viroses dans cette série.

Concernant le risque de thrombose, cinq études en population (menées en Norvège, au Danemark, dans le CPRD et sur une base d'assurance états-unienne) publiées entre 2010 et 2015 ont montré un excès de risque de thrombose chez les patients atteints de TI primaire par rapport à la population générale.⁹⁶⁻¹⁰¹ Il s'agit essentiellement d'un risque veineux, estimé par un *hazard ratio* ajusté à 1,58 (IC 95% : 1,01-2,48) dans le CPRD⁹⁶ et 2,65 (IC 95% 1,27-5,50) dans la cohorte danoise de l'équipe de Nørgaard et al.⁹⁷ En revanche, ces deux études n'ont pu montrer qu'une tendance à un excès de risque artériel (HR respectifs : 1,37, IC 95% : 0,94-2,00⁹⁶ et 1,32, IC 95% : 0,88-1,98⁹⁸). Seule l'étude d'Enger et al. a mis en évidence un excès de risque de thrombose artérielle par rapport à la population générale dans une base de données d'assurance maladie états-unienne. Cette étude a inclus 3131 patients atteints de TI et

9392 témoins avec un suivi médian de 16 mois (extrêmes : 1-81 mois). L'*incidence rate ratio* ajusté sur l'âge, le genre, les antécédents d'hypertension artérielle et l'exposition à un moment donné aux corticoïdes était de 1,58 (IC 95% : 1,29-1,94).¹⁰²

La question des facteurs de risque de thrombose reste entière. Deux études de cohorte cliniques rétrospectives^{103,104} et une étude en population californienne¹⁰⁵ ont pu mettre en évidence un excès de risque de thrombose veineuse après splénectomie. Cependant, les études de cohorte cliniques (par manque de puissance) et les études en population réalisées jusque-là (sans chaînage avec les consommations médicamenteuses) n'ont pu réaliser d'ajustement individuel sur des facteurs cliniques, biologiques et les expositions médicamenteuses au cours de la TI. Ainsi, ces études n'ont pas pu dégager des facteurs de risques de thrombose chez les patients atteints de TI. Récemment, une étude rétrospective multicentrique italienne a identifié 43 thromboses survenues chez 986 patients avec un suivi médian de 38,2 mois (extrêmes : 3-146 mois).¹⁰⁶ En analyse de Cox multivariée, les variables suivantes étaient associées à la survenue de thrombose : un âge de plus de 60 ans (*versus* moins de 40 ans : HR 5,8 ; IC 95% : 1,6-21,1), au moins trois facteurs de risque cardiovasculaires (*versus* aucun : HR 13,7 ; IC 95% : 4,5-41,1), l'exposition aux corticoïdes au moins une fois pendant l'histoire de la maladie (HR 3,3 ; IC 95% : 1,0-11,0) et la splénectomie (HR 3,5 ; IC 95% : 1,6-7,6). La présence d'anticorps antiphospholipides n'était pas associée au risque de thrombose dans cette étude. Il s'agit d'un fait qui reste controversé.¹⁰⁷⁻¹¹³ Cette étude souffre de nombreuses limites : étude rétrospective, combinaison de plusieurs bases de données où le recueil des évènements thrombotique semble sous-estimé, et surtout mesure de l'exposition aux médicaments non dépendante du temps. Par exemple, parmi les patients ayant eu une thrombose considérés comme exposés aux corticoïdes, 51% n'étaient pas exposés au moment de la thrombose. Néanmoins, cette étude génère un signal concernant le risque de thrombose sous corticoïdes, fait également observé en 2013 par une étude en population générale danoise.¹¹⁴

Concernant le risque de néoplasies hématologiques, seule l'étude d'Enger et al. précédemment citée en a estimé l'incidence dans la TI comparée à la population générale. L'*incidence rate ratio* ajusté sur l'âge et le genre était de 5,91 (IC 95% : 2,61-13,37) pour les lymphomes et de 19,83 (IC 95% : 5,84-67,34) pour les leucémies. Cependant, la faible durée de suivi et l'absence de recherche de ces néoplasies comme comorbidité au diagnostic de TI fait suspecter qu'il s'agissait probablement de TI

secondaires à des lymphomes ou des leucémies.¹⁰² Néanmoins, comme dit précédemment, l'étude de Frederiksen et al. a montré un excès de mortalité à 20 ans par néoplasie hématologique chez les patients atteints de TI primaire en comparaison à la population générale.⁹³

1.2.2. Résumé : les inconnues

Ainsi de nombreuses inconnues persistent dans l'épidémiologie de la TI :

- l'incidence n'a jamais été évaluée à l'échelle d'un grand pays ; les variations d'incidence par âge et genre méritent d'être confirmées à grande échelle ;
- les variations d'incidence selon l'origine ethnique demeurent controversées ;
- l'existence de variations géographiques d'incidence est inconnue, car aucune étude n'a été conduite dans un territoire suffisamment grand ;
- l'existence de variations saisonnières d'incidence doit être confirmée chez l'enfant ; une telle donnée est inconnue chez l'adulte ;
- la fréquence des causes de TI secondaires chez l'enfant et chez l'adulte n'a jamais été évaluée de façon exhaustive, ni depuis les années 2000 marquées par l'émergence de maladies mieux diagnostiquées comme les syndromes myélodysplasiques ;
- la fréquence du passage à la persistance ou à la chronicité de la maladie n'a pas été évaluée à grande échelle ;
- il en est de même de la fréquence au diagnostic des hémorragies graves ;
- l'épidémiologie clinique fine n'a été évaluée que sur de rares études prospectives ayant inclus des patients dans des centres de référence, ce qui n'est probablement pas le reflet de l'ensemble des TI au sein d'un territoire donné ;
- la morbidité (hémorragie, infections, thrombose, néoplasies) et la mortalité à moyen et long terme doivent être mieux évaluées en ajustant sur les facteurs de risque individuels et les expositions thérapeutiques.

1.3. Traitement de la thrombopénie immunologique de l'adulte

Chez l'enfant, la TI est aiguë dans près de 80% des cas et ne requiert pas de traitement la plupart du temps. En cas de saignement ou de numération plaquettaire <10G/L, des immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse (IgIV) ou des corticoïdes en cures courtes sont utilisés.^{2,4} Récemment, une méta-analyse a suggéré un risque de passage à la chronicité moins important avec les IgIV,¹¹⁵ qui reste à confirmer. Les stratégies thérapeutiques face à une TI persistante ou chronique sont calquées sur celles de l'adulte, hors AMM, et au cas par cas après avis du centre national de référence pour les cytopénies auto-immunes de l'enfant. Notre travail étant limité à la pharmacoépidémiologie de la TI de l'adulte, nous nous restreignons ci-dessous aux données de la littérature concernant le traitement de la TI de l'adulte.

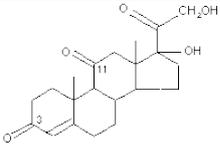
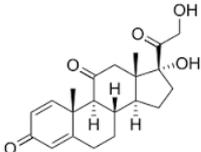
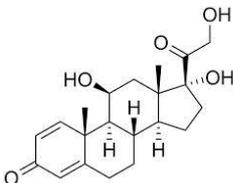
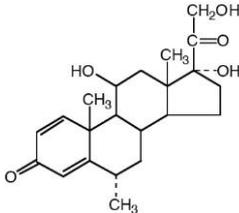
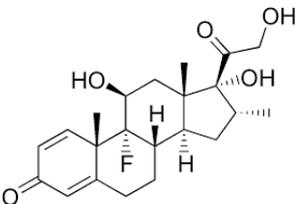
1.3.1. Corticoïdes

1.3.1.1. Historique et structure

Les extraits surrénaliens ont tout d'abord été utilisés dans l'insuffisance surrénalienne (Osler) puis dans diverses situations de désadaptation au stress (états de choc) entre la fin du XIX^{ème} siècle et la première moitié du XX^{ème} siècle.¹¹⁶ Dans les années 1930, plusieurs hormones surrénaliennes furent extraites et purifiées de façon standardisée, notamment la cortisone (« composé E ») et la 11-déhydrocorticostérone, valant le prix Nobel de physiologie ou médecine à Hench, Kendall et Reichstein en 1952.¹¹⁶ La première utilisation de la cortisone dans une maladie auto-immune a été réalisée par Hench (Mayo Clinic, Rochester) en 1948 dans la polyarthrite rhumatoïde.¹¹⁷ La cortisone fut produite industriellement par synthèse totale dès 1952.¹¹⁸ Les progrès de la chimie qui suivirent permirent la synthèse de médicaments avec une activité anti-inflammatoire majorée et une activité minéralocorticoïde minorée (Tableau 4). La prednisone est obtenue par déshydrogénation des premier et deuxième atomes de carbones de la cortisone (créant une double liaison covalente entre ces deux carbones). La prednisolone est le métabolite actif de la prednisone après réduction hépatique de la fonction cétone du carbone 11 en fonction hydroxyle. L'activité anti-inflammatoire de la prednisolone est augmentée par l'adjonction d'un radical méthyle sur le sixième atome

de carbone (méthylprednisolone). En 1958, furent commercialisés deux dérivés fluorés sur le neuvième atome de carbone et méthylés sur le seizième atome de carbone, augmentant encore l'activité inflammatoire. Ces deux isomères sont la dexaméthasone (9- α -fluoro-16- α -méthylcortisone) et la bétaméthasone (9- α -fluoro-16- β -méthylcortisone). La prednisone, la prednisolone, la méthylprednisolone et la dexaméthasone sont les corticoïdes de synthèse utilisés dans le traitement de la TI.¹¹⁶

Tableau 4. Structure, activités anti-inflammatoire et minéralocorticoïde des quatre corticoïdes de synthèse utilisés dans le traitement de la thrombopénie immunologique en comparaison avec la cortisone.

Nom	Structure	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralocorticoïde
Cortisone		1	1
Prednisone		5	0,5
Prednisolone		5	0,5
Méthylprednisolone		6,25	<0,25
Dexaméthasone		≈35	0

1.3.1.2. Pharmacodynamie

Le mécanisme d'action des glucocorticoïdes est quadruple : 1) fixation au récepteur cytosolique des glucocorticoïdes et translocation nucléaire pour inhiber la

transcription de gènes des protéines pro-inflammatoires, dont NF- κ B, et activation de la transcription de gènes de protéines anti-inflammatoires ; 2) activation non génomique de protéines anti-inflammatoires cytosoliques par le complexe glucocorticoïde-récepteur des glucocorticoïdes ; 3) liaison et activation d'un récepteur membranaire des glucocorticoïdes sur la membrane plasmique et régulation par la voie des MAP kinases de la transcription des gènes des protéines pro et anti-inflammatoires ; et 4) interactions directes avec les membranes cellulaires, notamment mitochondriales, aux effets encore mal connus.¹¹⁹⁻¹²³ Outre l'effet anti-inflammatoire, les glucocorticoïdes agissent sur toutes les cellules du système immunitaire : ils inhibent la prolifération et la différenciation des cellules présentatrices d'antigène, inhibent la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes produisant les (auto)-anticorps, la production de cytokines par les lymphocytes T, et la fonction des lymphocytes TH17.¹²²

Les effets pléiotropes systémiques des glucocorticoïdes sont source de nombreux effets indésirables, dont les principaux observés en pratique clinique sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5. Principaux effets indésirables et mécanismes d'action des glucocorticoïdes.

Effets	Mécanismes
Métaboliques ^{124,125*}	
Diabète	Stimulation de la néoglucogenèse hépatique, altération de la sécrétion d'insuline, diminution de la sensibilité à l'insuline des cellules hépatiques et musculaires
Dyslipidémie	Mal connu ; activation de la lipolyse et modification des enzymes intervenant dans le métabolisme lipidique
Prise de poids et lipodystrophie	Hyperphagie, insulino-résistance, troubles du métabolisme lipidique, augmentation de la lipolyse périphérique et différenciation adipocytaire viscérale
Hypertension artérielle	Augmentation des résistances vasculaires (augmentation du nombre des récepteurs à l'angiotensine vasculaires ; augmentation du signal des récepteurs α 1-adrénergiques vasculaires). Rôle mineur de la rétention hydro-sodée <i>via</i> l'activité minéralocorticoïde
Ostéoporose ¹²⁶	Diminution de la fonction, de la différenciation et augmentation de l'apoptose des ostéocytes et ostéoblastes ; augmentation de la différenciation et diminution de l'apoptose des ostéoclastes ; diminution de l'absorption intestinale et augmentation des pertes rénales de calcium.

Tableau 5 (Suite). Principaux effets indésirables et mécanismes d'action des glucocorticoïdes.

Effets	Mécanismes
Infections ¹²⁷	Corollaire de l'activité anti-inflammatoire et immunosuppressive, entraînant un déficit de l'immunité innée et adaptative
Insuffisance corticotrope ¹²⁸	Conséquence de la mise au repos des glandes surrénaliennes ; survient pour une dose inférieure à 5-7,5 mg/jour d'équivalent prednisone pour des corticothérapies prolongées (>3 mois)
Troubles psychiatriques ^{129,130}	Insomnie, troubles thymiques et cognitifs de mécanismes mal connus
Myopathie ¹³¹	Augmentation du catabolisme et inhibition de l'anabolisme musculaires
Crampes ¹³²	Hyperexcitabilité neuromusculaire. Rarement, hypokaliémie (effet minéralocorticoïde) ou hypocalcémie (voir ostéoporose ci-dessus)

* Le syndrome de Cushing est associé à la survenue d'évènements cardio-vasculaires.¹³³

1.3.1.3. Utilisation dans la thrombopénie immunologique

La première utilisation des glucocorticoïdes dans la TI date de 1951.¹³⁴ Depuis, les corticoïdes se sont imposés comme le traitement de première intention de la TI.^{2-4,83} Les recommandations ne distinguent pas l'utilisation de prednisone, prednisolone, méthylprednisolone ou dexaméthasone. Cependant, les séries publiées ont utilisé majoritairement la prednisone, avec une efficacité (obtention de réponse complète) dans environ 70 à 80% des cas.⁸³ Chez l'adulte, le schéma avec la prednisone ou la prednisolone est celui de trois semaines de traitement par voie orale à la posologie de 1 mg/kg.² Deux études ont suggéré une efficacité plus importante de la dexaméthasone, utilisée en cures courtes.^{135,136} Elle est alors recommandée à la dose de 40 mg par jour pendant quatre jours.² La méthylprednisolone, par voie intraveineuse, est empiriquement utilisée en cas de saignement menaçant le pronostic vital (15 mg/kg/jour, avec relais per os à 1 mg/kg/jour selon un schéma classique dès que le pronostic vital n'est plus engagé).² Il n'existe en effet pas d'étude évaluant la méthylprednisolone à cette dose en traitement initial de la TI. En effet, une seule étude rétrospective monocentrique chez l'adulte a comparé des doses plus importantes (30 mg/kg) et prolongées *versus* la corticothérapie orale à 1mg/kg/jour, montrant un taux de réponse plus important avec moins d'effets indésirables dans le groupe des patients traités par méthylprednisolone.¹³⁷ L'étude de Godeau et al. a montré une infériorité en terme de taux de réponse à J2 et J5 de 3 jours de méthylprednisolone à la dose de 15

mg/kg/jour en comparaison aux IgIV.¹³⁸ En revanche, elle n'a pas comparé un traitement d'un ou quelques jours de méthylprednisolone avec relais par prednisone, *versus* traitement classique de 21 jours de prednisone par voie orale sans bolus initial de méthylprednisolone en termes de rapidité de réponse et de durée d'hospitalisation.

1.3.2. Splénectomie

Utilisée depuis 1916,⁸ elle reste le traitement de référence de la TI chronique. Le mécanisme d'action a été décrit en 1.1.2.2. Elle permet l'obtention d'une réponse complète dans 70-80% des cas.^{2,4,139} Le pourcentage de rechutes à cinq ans est néanmoins de 25%.^{104,140} Avec un suivi médian de 20 ans (extrêmes : 10-43 ans), 60% des patients restaient répondeurs dans la série rétrospective de 233 patients de Vianelli et al.¹⁴⁰

Les risques de cette intervention sont bien connus. Le risque infectieux, notamment à germes encapsulés,¹⁴¹ est augmenté de 4 à 14 fois par rapport à la population générale.¹⁴² Ce risque d'infection à germes encapsulés, faisant craindre les rares *overwhelming post-splenectomy infections* (OPSI)¹⁴³ justifie une prévention systématique.^{2,144,145} Il persiste à vie. Les recommandations françaises proposent ainsi une vaccination contre le pneumocoque, *Haemophilus influenza* et le méningocoque au moins deux semaines avant le geste chirurgical. La réalité de ces vaccinations est inconnue. En 2012, nous avons réalisé une enquête téléphonique auprès des médecins généralistes et des 62 patients splénectomisés pour TI au CHU de Toulouse entre 1997 et 2011 : seuls 66% étaient vaccinés contre le pneumocoque.¹⁴⁶ Il n'y a pas eu d'autre étude ayant cet objectif à notre connaissance à ce jour.

Comme déjà dit plus haut (voir 1.2.1.9.), il existe également un risque thrombotique veineux après splénectomie.¹⁰³⁻¹⁰⁵ Cela concerne le risque de thrombose porte dans les suites opératoires¹⁴⁵ mais également un risque thrombotique hors du système porte et à plus long terme.¹⁰⁵

1.3.3. Immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse

1.3.3.1. Structure

Les IgIV sont produites à partir du fractionnement et de la purification d'immunoglobulines à partir de centaines de milliers d'échantillons de sérum provenant de donneurs. Chaque préparation contient ainsi un répertoire immunologique théoriquement complet. Il s'agit essentiellement d'IgG. Selon les préparations, la déplétion en IgA est plus ou moins complète, afin de limiter le risque de réaction immuno-allergique en cas de déficit en IgA (prévalence : 1/200). Les préparations contiennent aussi des stabilisants (saccharose, proline, glycine...).¹⁴⁷ Le pouvoir osmotique de certains stabilisants a été impliqué dans la survenue de tubulopathie aiguë (voir *infra*).^{148,149}

1.3.3.2. Pharmacodynamie

Les mécanismes d'action expliquant l'efficacité des IgIV dans certaines maladies auto-immunes sont multiples : présence d'immunoglobulines dirigées contre les auto-anticorps (anti-idiotypiques), neutralisant ainsi ces-derniers ; saturation des FcγR, empêchant leur activation par les complexes auto-anticorps-antigènes ; fixation de la fraction de C3b, servant de « leurre » et ainsi diminuant l'opsonisation des complexes auto-anticorps-antigènes et l'activation du complexe d'attaque membranaire ; induction d'effets immunosuppresseurs par fixation sur les FcγR : inhibition de la différenciation des cellules présentatrices d'antigènes, de la sécrétion de cytokines inflammatoires par les macrophages (*via* le FcγRIIB), induction d'apoptose des lymphocytes B, expansion des cellules Treg.¹⁴⁷

L'effet indésirable le plus fréquent des immunoglobulines est la survenue de manifestations lors de la perfusion (céphalées, urticaire, fièvre).¹⁵⁰ Les mécanismes en sont mal connus mais des modifications cytokiniques pourraient être impliquées, notamment pour les réactions cutanées.¹⁵⁰ La déshydratation et les antécédents de migraine seraient des facteurs favorisant des céphalées.¹⁵¹ D'authentiques méningites aseptiques ont été observées.¹⁵⁰ Parmi les effets indésirables rares, on doit noter le risque de thrombose artérielle ou veineuse, qui survient pendant la perfusion dans 50%

des cas, et dans les deux jours suivants dans un tiers des cas.¹⁵² Les mécanismes sont une activation plaquettaire, l'hyperviscosité, la synthèse de cytokines vasoconstrictrices, l'induction de vasospasme.¹⁵² L'insuffisance rénale aiguë (néphropathie tubulaire) fait intervenir des modifications de l'hémodynamique intra-rénale et la pinocytose par les cellules tubulaires de stabilisants des IgIV (saccharose surtout), entraînant une tubulopathie osmotique. Les facteurs favorisant démontrés par des études comparatives sont le diabète, l'insuffisance rénale chronique et l'exposition à des médicaments modifiant l'hémodynamique intra-rénale.^{153,154} L'hémolyse intravasculaire est exceptionnelle, et serait due à la présence d'auto-anticorps anti-glycoprotéines membranaires des hématies dans les préparations.¹⁵⁵

1.3.3.3. Utilisation dans la thrombopénie immunologique

L'efficacité des IgIV dans la TI a été démontrée dans deux essais cliniques, 79% des patients ayant une numération plaquettaire >50 G/L à J5.^{138,156} A cause de leur effet hémostatique *via* une activation plaquettaire¹⁵², les IgIV sont actuellement proposées en addition des corticoïdes en cas de saignement grave (score de Khellaf >8)^{2,157}. La posologie est de 1 g/kg,¹⁵⁶ éventuellement répétée deux jours plus tard en cas d'absence de réponse.

1.3.4. Rituximab

1.3.4.1. Structure

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique (fragment Fc humain, fragment Fab murin) dirigé contre le CD20 exprimé par les lymphocytes. Il a révolutionné la prise en charge des lymphomes B puis de nombreuses maladies auto-immunes avec production d'auto-anticorps.¹⁵⁸

1.3.4.2. Pharmacodynamie

Ciblant les lymphocytes B, le rituximab entraîne une déplétion des lymphocytes B durant 6 à 12 mois.¹⁵⁸ Cependant, le rituximab entraîne aussi un défaut d'activation

lymphocytaire T, en partie en raison de la déplétion des lymphocytes B qui sont des cellules présentatrices d'antigènes et co-stimulatrices.¹⁵⁸

Les effets indésirables attendus sont les infections, particulièrement à germes encapsulés du fait du déficit de l'immunité humorale, mais aussi des infections opportunistes en raison du défaut d'activation lymphocytaire T. Le CD20 n'étant pas présent sur les plasmocytes, une hypogammaglobulinémie après rituximab n'est pas attendue. Cet effet indésirable a pourtant été observé. Le mécanisme est encore mal compris à ce jour.¹⁵⁹ En raison du déficit de l'immunité humorale, les recommandations françaises préconisent une vaccination contre le pneumocoque, le méningocoque et *Haemophilus influenzae* au moins deux semaines avant la première perfusion de rituximab.² On sait en effet que la séroconversion dans les six mois suivant le rituximab est quasi-nulle du fait de la déplétion lymphocytaire B.¹⁶⁰ Dans l'étude citée ci-dessus menée au CHU de Toulouse évaluant la fréquence de la vaccination antipneumococcique chez les patients splénectomisés pour une TI, nous avons également questionné les 43 patients traités par rituximab entre 2002 et 2011 et leurs médecins généralistes : moins d'un tiers étaient vaccinés contre le pneumocoque.¹⁴⁶ Il n'y a pas d'autre étude à ce jour qui se soit intéressée à la couverture vaccinale en vie réelle des patients traités par rituximab pour une TI.

1.3.4.3. Utilisation dans la thrombopénie immunologique

La première utilisation du rituximab dans la TI date de 2001.¹⁶¹ Il est utilisé en France dans le cadre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) et est indiqué en cas d'échec de la splénectomie ou en cas de contre-indication à celle-ci.² Dans les faits cependant, la notion de « contre-indication » à la splénectomie est subjective, et le rituximab est souvent utilisé à la place de la splénectomie hors RTU, notamment en France.¹⁶²⁻¹⁶⁴ Pour les mêmes raisons, le rituximab est volontiers utilisé chez le sujet âgé avec comorbidités, alors que cette population n'était pas incluse dans les essais cliniques.^{163,164}

Le taux de réponse chez les patients candidats à la splénectomie ou chez les patients déjà splénectomisés est d'environ 50%.¹⁶⁵⁻¹⁶⁹ Cependant, seuls 20% des patients traités demeurent répondeurs à 5 ans.^{170,171} La posologie de 375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines est équivalente en terme d'efficacité à la posologie

de 1g deux fois à deux semaines d'intervalle.¹⁷² Des doses inférieures sont en revanche moins efficaces.¹⁷³

Les risques de ce médicament dans cette indication hors AMM, et notamment les risques infectieux à long terme, ont été diversement estimés.¹⁷⁴ Dans une extension d'étude de phase II, une seule sigmoïdite est survenue à 5 ans.¹⁶⁷ Dans un suivi à 5 ans de 72 patients adultes, il n'y avait pas d'excès de risque infectieux.¹⁷¹ Néanmoins, les patients inclus dans ces études observationnelles étaient jeunes sans comorbidités, alors que le rituximab est le traitement de choix chez le sujet âgé et/ou avec comorbidités contre-indiquant la splénectomie, notamment en France.^{163,164} En 2007, une revue systématique des observations publiées d'utilisation du rituximab dans la TI (n=306, âgés de 16 à 89 ans) a conclu que les effets indésirables de ce médicament n'étaient pas rares : 21,6% des patients ont présenté des effets indésirables modérés, et 3,7% des effets indésirables graves. Neuf décès ont été observés, dont 2 par infection.¹⁶⁶ Dans une étude monocentrique rétrospective en vie réelle, nous avons observé que 7 patients sur 43 (16,3%) ont été hospitalisés pour une infection après rituximab avec un suivi médian de 3 ans.¹⁶³ Cinq de ces infections étaient des pneumonies, alors que seulement 32% des patients traités par rituximab étaient vaccinés contre le pneumocoque.¹⁴⁶ En revanche, dans un registre français de 248 patients atteints de TI et traités par rituximab dans des centres référents, 11 infections ont été observées (délai médian : 4 mois ; extrêmes : 1-14 mois). Sept patients étaient concomitamment exposés aux corticoïdes.¹⁶⁴ Le risque de pneumonie après rituximab a été également soulevé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par une étude en vie réelle.¹⁷⁵ Dans cette étude prospective nationale française incluant 1681 patients, le risque d'infection grave (nécessitant hospitalisation ou antibiotique intraveineux, ou fatale) était de 5/100 patients-années, et 41,5% étaient respiratoires.¹⁷⁵ Enfin, dans le résumé des caractéristiques du produit, les thromboses, arythmies et insuffisances cardiaques sont décrites parmi les effets indésirables. Cependant, leur survenue après exposition au rituximab n'a pas été mesurée en vie réelle, particulièrement dans la population de patients atteints de TI exposés à des corticoïdes (arythmie, insuffisance cardiaque) et en comparaison aux autres traitements.

1.3.5. Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine

1.3.5.1. Structure

Deux agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (AR-TPO) sont commercialisés depuis la fin des années 2000 : le romiplostim et l'eltrombopag. Le romiplostim est un peptide agoniste du récepteur de la TPO couplé à un fragment Fc d'immunoglobuline (« *peptibody* »). Du fait de sa nature glycoprotéique, il s'administre de façon parentérale (une injection sous-cutanée par semaine). L'eltrombopag est une molécule non peptidique d'administration orale quotidienne, dont l'absorption est diminuée en cas de prise proche des repas.³⁴

1.3.5.2. Pharmacodynamie

Les deux médicaments sont des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine. Ils activent ce récepteur à la surface des mégacaryocytes, conduisant à la transduction intracellulaire du signal par les voies JAK-STAT et des MAP-kinases et *in fine* à l'augmentation de la production plaquettaire en une semaine (effet maximal à 12-16 jours). L'effet est généralement suspensif, avec un retour à la production plaquettaire basale au bout de 28 jours.³⁴

Cependant, du fait de leurs structures différentes, les deux médicaments ne se lient pas au même site au niveau du récepteur de la thrombopoïétine : le romiplostim se lie à sa portion extracellulaire tandis que l'eltrombopag se lie à la portion transmembranaire du récepteur.³⁴ Ainsi, certains auteurs ont suggéré *in vitro* que les voies de transduction du signal pourraient ne pas être strictement identiques entre les deux médicaments.¹⁷⁶ Un polymorphisme de la portion extracellulaire du récepteur de la thrombopoïétine pourrait également rendre compte de la variation d'effet du romiplostim.¹⁷⁷ Dans la pratique en effet, lorsqu'un AR-TPO est arrêté pour inefficacité, effet indésirable ou fluctuations plaquettaires importantes, l'autre AR-TPO peut être utilisé avec une bonne efficacité dans plus de 50% des cas.¹⁷⁷⁻¹⁸⁰ Nous avons de même montré un signal pour des profils d'effets indésirables différents entre les deux AR-TPO.^{181,182}

Du fait de leur mécanisme d'action, certains effets indésirables sont attendus. Des thromboses artérielles et veineuses ont été décrites avec les deux AR-TPO.¹⁸³⁻¹⁸⁹ Le mécanisme serait l'induction d'une activation plaquettaire. Dans les études de suivi des essais cliniques, 6,5% des patients sous romiplostim (n=292, suivi médian : 2,1 ans ; extrêmes : 1 semaine – 5,3 ans)¹⁸⁵ et 5,0% des patients sous eltrombopag (n=299, suivi médian : 1,9 ans ; extrêmes : 2 jours-3,5 ans)¹⁸⁶ ont présenté une thrombose. Dans le suivi français des premiers patients traités (n=72), deux thromboses sont survenues.¹⁸⁷ La physiopathologie est mal connue. Une thrombocytose n'était présente que dans la moitié des cas. Dans plus de deux tiers des cas, au moins un autre facteur de risque était identifié, sans qu'un facteur particulier n'apparaisse comme plus fréquemment associé.^{181,185,186} Nous avons montré un signal de risque pour un risque de thrombose supérieur avec l'eltrombopag par rapport au romiplostim.¹⁸² A noter que le risque thrombotique des AR-TPO pourrait être moindre dans la TI que dans d'autres indications.¹⁹⁰

Un autre effet indésirable attendu du fait de la stimulation de la moelle osseuse est l'induction de syndrome myéloprolifératif. En effet, le récepteur de la TPO est présent sur les progéniteurs médullaires des trois lignées sanguines, la TPO jouant un rôle important dans leur prolifération et différenciation.¹⁹¹ Dans les essais cliniques étudiant le romiplostim dans les syndromes myélodysplasiques de bas grade, une progression blastique a été mise en évidence chez 4.5% (étude ouverte, 2/44 patients)¹⁹² à 14% (essai de phase II randomisé versus placebo, 2/14 patients)¹⁹³ des patients, contre-indiquant ces médicaments dans cette maladie. Récemment, un excès de risque de syndrome myéloprolifératif sous AR-TPO chez les patients atteints de TI a été suggéré par une étude de disproportionnalité dans la base japonaise de pharmacovigilance.¹⁹⁴ Il existe également un risque de myélofibrose,¹⁹⁵ et un risque d'hépatite sous eltrombopag (métabolisme hépatique) inconnu en vie réelle. Deux pour cent des patients inclus dans les études d'extension des essais cliniques ont présenté cet effet indésirable.¹⁸⁶

1.3.5.3. Utilisation dans la thrombopénie immunologique

Les deux AR-TPO ont permis d'obtenir une réponse complète dans 80% des cas au cours de 3 essais cliniques randomisés contre placebo ou d'autres traitements, tant

chez les patients non splénectomisés que chez les patients splénectomisés.^{183,184,196} L'effet est suspensif dans la majorité des cas, bien que de plus en plus d'observations sont rapportées de réponse soutenue à l'arrêt des AR-TPO.¹⁹⁷⁻²⁰⁰ Le mécanisme de ces rémissions prolongées est inconnu.

L'indication de l'AMM européenne des AR-TPO est « le traitement de la TI chronique chez les patients splénectomisés réfractaires à d'autres traitements (par exemple les corticoïdes ou les immunoglobulines polyvalentes). [Ils] peuvent toutefois être proposés en seconde ligne chez les patients adultes non splénectomisés pour lesquels la chirurgie est contre-indiquée ». ^{38,39} Cependant, pour des raisons de facilité d'emploi, leur utilisation hors AMM en lieu et place de la splénectomie ou du rituximab, notamment chez des sujets jeunes, risque d'être de plus en plus importante. Un consensus d'experts internationaux a proposé ces médicaments en seconde ligne thérapeutique pour tout patient au même titre que le rituximab, la splénectomie ou d'autres immunosuppresseurs.³ Des experts de la TI soulignent la place que les AR-TPO pourraient être utilisés comme « solution d'attente » en traitement d'une TI persistante avant d'envisager le rituximab ou la splénectomie.¹⁶²

1.3.6. Médicaments ayant une place plus marginale

1.3.6.1. Immunoglobulines anti-D

Le mécanisme d'action des immunoglobulines anti-D, chez les patients Rh+, est similaire à celui des IgIV. Les Ig anti-D ne sont pas utilisées en France. En 2011, les nouvelles recommandations de la société américaine d'hématologie les placent comme alternative aux IgIV.⁴ A noter que chez l'enfant, ces mêmes recommandations ont donné aux Ig anti-D une place marginale, en raison de l'absence de supériorité par rapport aux IgIV²⁰¹⁻²⁰³ et d'un risque d'hémolyse pouvant être fatal.⁴ Si le risque d'hémolyse existe aussi chez l'adulte, il n'y a pas de donnée comparant Ig anti-D et IgIV.

1.3.6.2. Vinca-alcaloïdes

Le mécanisme des vinca-alcaloïdes (vincristine, vinblastine) est une toxicité directe sur la prolifération des cellules lymphocytaires (en empêchant la polymérisation

des microtubules) et le fonctionnement intracellulaire. Ils sont utilisés dans la TI depuis la fin des années 1960.^{204,205} Leur place est aujourd'hui marginale, en cas de saignement grave (à cause de leur rapidité d'action),² particulièrement face à une TI réfractaire aux autres traitements.^{206,207} Dans ces situations, la balance bénéfice/risque l'emporte sur le risque d'effets indésirables par action non spécifique (iléus réflexe, neuropathie, alopecie, cytopénies).

1.3.6.3. Dapsone

La dapsone est un sulfonamide utilisé dans le traitement de la lèpre. Son activité antibactérienne est due à une inhibition de la tétrahydrofolate réductase nécessaire à la synthèse de l'ADN. Elle a également des propriétés anti-inflammatoires, impliquant peut-être une inhibition de la myéloperoxydase des polynucléaires neutrophiles. Les mécanismes de ses effets immunomodulateurs sont inconnus. Quoiqu'il en soit, elle est utilisée dans diverses maladies dysimmunitaires.²⁰⁸ Dans la TI, elle est utilisée depuis les années 1990. En deuxième ligne thérapeutique, le taux de réponse est compris entre 38 et 63%.^{208,209} Elle a également montré son efficacité chez des patients en échec de rituximab (n=20, réponse pour 55% des patients et réponse complète pour 20%)²¹⁰. Les principaux effets indésirables sont une éruption cutanée allergique, une hémolyse en cas de déficit en G6PD et une méthémoglobinémie. Ils surviendraient chez moins de 10% des patients.²⁰⁸ Fort de l'expérience française²¹¹⁻²¹⁴, un essai clinique randomisé devrait débiter en France à l'automne 2015.

1.3.6.4. Danazol

Le danazol est un androgène se fixant sur le récepteur de la progestérone. *In vitro*, il inhibe l'activation et la prolifération lymphocytaires, diminue la synthèse d'interleukine-1 et de TNF-alpha.²¹⁵⁻²¹⁷ Dans une série rétrospective strasbourgeoise de 57 patients (dont 27 réfractaires à la splénectomie), le danazol a permis d'obtenir une réponse dans 67% des cas.²¹⁸ Il n'y a pas d'autre série décrite dans la littérature. Les principaux effets indésirables sont des hépatites et un effet androgénique exposant à des complications dysesthétiques chez la femme et prostatiques chez l'homme. Leur fréquence en vie réelle est inconnue dans la population de patients traités pour une TI.

1.3.6.5. Hydroxychloroquine

Dans le lupus érythémateux systémique, l'hydroxychloroquine a démontré une efficacité dans la prévention des poussées (notamment rénales) et de la mortalité.²¹⁹ Les mécanismes des actions anti-inflammatoires et immunomodulatrices de l'hydroxychloroquine sont multiples. Ils passent essentiellement par une alcalinisation du lysosome des cellules présentatrices d'antigène altérant la présentation de l'antigène dans les molécules HLA de classe II et une inhibition de la voie du *Toll-like-receptor-9*, aboutissant à une altération de la synthèse de diverses cytokines et *in fine* à une inhibition de l'activité des cellules B et T.²²⁰ Fort de ce constat, et suspectant que les patients ayant une TI primaire et des anticorps antinucléaires positifs s'apparentent à une TI secondaire à un lupus érythémateux systémique, le centre national de référence français des cytopénies auto-immunes propose l'utilisation de l'hydroxychloroquine chez ces patients.² Dans une série de 28 patients, 50% ont obtenu une réponse (contre 83% chez 12 patients ayant une TI secondaire d'un lupus érythémateux systémique).²²¹ Le principal effet indésirable est la survenue d'une maculopathie toxique qui nécessite une surveillance systématique.²²²

1.3.6.6. Immunosuppresseurs

Divers immunosuppresseurs ont été utilisés face à des TI réfractaires (en échec de splénectomie). L'azathioprine est un pro-médicament transformé en 6-mercaptopurine, qui inhibe la synthèse de l'ADN. Il en résulte une inhibition de la prolifération lymphocytaire, prédominant sur les lymphocytes T. Dans une série de 53 patients, elle a permis d'obtenir 51% de réponses, dont 45% de réponses complètes.²²³

Le cyclophosphamide est un agent alkylant inhibant la synthèse de l'ADN, aboutissant à une déplétion lymphocytaire et des cellules *Natural killer*. Il a été utilisé en bolus intraveineux chez 20 patients, permettant d'obtenir 85% de réponse dont 65% de réponse complète.²²⁴

La ciclosporine A est un inhibiteur de la calcineurine, entraînant une diminution de la synthèse d'interleukine-2, d'où une déplétion lymphocytaire T. Elle a permis d'obtenir 80% de réponses parmi 20 patients, dont 55% de réponses complètes.²²⁵

Enfin, le mycophénolate mofétil est un promédicament transformé en acide mycophénolique, qui inhibe l'inosine monophosphate déshydrogénase, nécessaire à la synthèse de guanosine. L'action immunosuppressive particulière sur les lymphocytes demeure encore largement méconnue. Il permet d'obtenir une réponse dans près de 50% des cas, dont 25% de réponses complètes.^{226,227}

La combinaison de plusieurs de ces traitements²²⁸ n'a que peu de justification pharmacologique.

1.3.7. Combinaisons thérapeutiques

Mis à part les situations mettant en jeu le pronostic vital, les combinaisons thérapeutiques sont de plus en plus testées dans des essais cliniques : dexaméthasone et rituximab,²²⁹⁻²³³ eltrombopag et dexaméthasone,²³⁴ AR-TPO et rituximab.²³⁵ Pour l'instant, elles n'ont toutefois pas modifié les pratiques.

1.3.8. Place de ces différents traitements dans la stratégie thérapeutique de la TI de l'adulte

Les stratégies proposées par les recommandations françaises (2009),² d'un groupe de travail international (2010)³ et de la société américaine d'hématologie (2011)⁴ sont comparées dans le Tableau 6.

Le traitement de la TI aiguë est consensuel.²⁻⁴ En l'absence de saignement grave, il repose sur les corticoïdes (trois semaines de prednisone ou prednisolone, ou bien cures courtes de dexaméthasone). En cas de saignement grave (en France, score hémorragique $>8^{157}$), les IgIV (ou les Ig anti-D aux Etats-Unis) sont ajoutées. En cas de saignement menaçant le pronostic vital, les corticoïdes sont empiriquement utilisés par voie intraveineuse (méthylprednisolone), et sont ajoutés : IgIV, vinca-alcaloïdes et transfusions plaquettaires.

En revanche, les recommandations diffèrent quant aux traitements à utiliser de préférence face à une TI persistante à chronique. Si les recommandations françaises et américaines indiquent la splénectomie comme le traitement de référence,^{2,4} les recommandations du groupe de travail international laissent libre choix quant au traitement de deuxième ligne (Tableau 6).³ Cependant, les recommandations françaises

et américaines laissent libre possibilité d'utiliser le rituximab ou les AR-TPO avant la splénectomie, pour laquelle il est suggéré d'attendre 12 mois d'évolution, bien que le risque de guérison spontanée d'une TI persistante avant le stade de chronicité paraisse tout-à-fait mineur. De plus en plus, la pratique des *leaders* d'opinion est bien d'utiliser la splénectomie en dernier recours,¹⁶² bien que ce soit le traitement le plus efficace et le mieux évalué en terme de sécurité à long terme.

Tableau 6. Stratégies proposées par les recommandations françaises (2009), un groupe de travail international (2010) et la société américaine d'hématologie (2011).

Recommandations	1^{ère} intention	2^{ème} intention
Françaises (2009)²	Splénectomie dès 6 mois	Rituximab ou AR-TPO
Consensus international (2010)³	Splénectomie dès 6 mois Rituximab AR-TPO Danazol, disulone Immunosuppresseurs	Rotation Puis AR-TPO
Société américaine d'hématologie (2011)⁴	Splénectomie (grade 1B) Rituximab (grade 1C) AR-TPO (grade 2C)	Rituximab AR-TPO (grade 1B)

1.3.9. Résumé : les inconnues

Aucune étude n'a évalué en vie réelle l'exposition aux différents traitements de la TI. Il est probable que les AR-TPO ont révolutionné les pratiques de prise en charge de la TI. Du fait de leur praticité d'emploi et du *lobbying* des firmes pharmaceutiques, il est probable que ces médicaments soient utilisés hors AMM de façon précoce dans la stratégie thérapeutique de la TI.

L'efficacité et la sécurité en vie réelle et à large échelle des différents traitements (hormis la splénectomie) ne sont pas ou mal connues. C'est notamment le cas pour le risque infectieux sous corticoïdes bien qu'ils soient utilisés en première ligne dans la TI depuis les années cinquante⁸. Pour ces médicaments, l'effet des expositions passées et la relation dose-effet, n'ont pas été décrits dans cette maladie. La balance bénéfique/risque est également peu connue en vie réelle pour les traitements de deuxième ligne récents,

tels que le rituximab et les AR-TPO, particulièrement dans les sous-groupes des sujets âgés ou avec comorbidités exclus des essais cliniques.

La couverture vaccinale chez les patients traités par rituximab et ou splénectomie en terme de vaccination « recommandée » (au moins deux semaines avant) contre le pneumocoque, le méningocoque et *Haemophilus influenzae* de type B est inconnue, tout comme l'impact de ces vaccinations sur le risque infectieux.

Enfin, les traitements utilisés en deuxième ligne thérapeutique n'ont jamais été comparés en terme d'efficacité et de sécurité, à commencer par le risque infectieux. Il en résulte le flou des recommandations actuelles qui ne privilégient aucun traitement.

2. Objectifs du travail de thèse

2.1. Généralités

Notre travail de thèse s'inscrit dans un projet de recherche pharmacoépidémiologique innovant sur l'utilisation et les risques des traitements de la thrombopénie immunologique primaire. Il s'agit principalement de l'étude FAITH, suivi de cohorte de l'ensemble des cas incidents de TI primaire de l'adulte en France au sein des bases de données de l'Assurance Maladie (voir *infra* 3. Matériel). La durée de suivi des patients inclus dans cette cohorte est de 10 ans.

Parmi les nombreuses questions auxquelles FAITH est destinée à répondre, notre thèse se limite à celles concernant l'épidémiologie de la TI en France, la description de l'utilisation des différents traitements de la TI au cours des premières années de suivi (correspondant à la profondeur des extractions fournies), et aux complications infectieuses de ces traitements avant splénectomie. Une place spécifique a été faite aux vaccinations (étude sur la conformité de la pratique des vaccins aux recommandations propres à la prise en charge de la TI ; évaluation de leur efficacité clinique dans cette population). Certaines données épidémiologiques ou d'exposition médicamenteuses n'étant pas renseignées dans les bases de données électroniques de l'Assurance Maladie, nous avons également créé un registre clinique des TI incidentes dans la région Midi-Pyrénées, le registre CARMEN.

La création de ces deux cohortes était un objectif en soi de ce travail de thèse.

2.2. Décrire l'épidémiologie de la TI incidente à l'échelle de la France par une approche pharmacoépidémiologique sur base de données populationnelle de l'Assurance Maladie

- Confirmer certaines données épidémiologiques de la TI décrites dans la littérature. Il s'agissait pour nous de s'assurer que la méthode permettant la constitution la cohorte FAITH donnait des résultats cohérents avec les données de la littérature concernant les principales caractéristiques épidémiologiques de la TI :

- répartition d'incidence par âge et genre (antérieurement décrite dans le CPRD)⁶³ ;
- fréquence de passage à la persistance ou à la chronicité chez l'adulte et chez l'enfant suggérée par des séries cliniques anciennes⁸³ ;
- fréquence des TI secondaires, et de leurs causes respectives ;
- fréquence des saignements graves (système nerveux central ou tube digestif) au diagnostic de TI et identification des facteurs associés.

En effet, des différences importantes avec les données épidémiologiques connues auraient pu nous conduire à réévaluer la pertinence de l'algorithme d'identification des cas dans les bases de données populationnelle de l'Assurance Maladie.

- Rechercher l'existence de variations d'incidence de la TI non connues :
 - géographiques (recherche de gradient nord-sud)
 - saisonnières, chez l'adulte et chez l'enfant.

2.3. Décrire l'exposition aux traitements de la TI en vie réelle chez l'adulte

2.3.1. Exposition initiale aux traitements de la TI de l'adulte

- Evaluer la posologie et le mode d'administration des corticoïdes au diagnostic de TI de l'adulte.
- Evaluer les facteurs associés à l'utilisation de méthylprednisolone par voie intraveineuse.
- Evaluer la fréquence d'utilisation des IgIV en vie réelle au diagnostic de TI de l'adulte.
- Evaluer les facteurs associés à l'utilisation des IgIV en vie réelle au diagnostic de TI.
- Evaluer la fréquence d'utilisation des autres traitements au diagnostic de TI.

2.3.2. Evaluer l'exposition aux traitements non corticoïdes de la TI en vie réelle chez l'adulte atteint de TI primaire avant la phase de chronicité

- Evaluer les fréquences d'exposition aux traitements non corticoïdes à l'échelle de la France au moment de la commercialisation des AR-TPO dans l'année suivant le diagnostic (avant la phase de chronicité), *i.e.* la période pendant laquelle la stratégie thérapeutique est la plus mal définie.
- Evaluer les facteurs associés au choix d'une splénectomie en deuxième ligne par rapport au rituximab et aux autres traitements de deuxième ligne durant cette période.

2.4. Evaluer la couverture vaccinale chez les adultes traités par splénectomie ou rituximab pour une TI primaire à l'échelle de la France

- Evaluer chez les patients exposés au rituximab et ceux splénectomisés la fréquence de réalisation des vaccinations « recommandées » (au moins deux semaines avant) contre le pneumocoque, le méningocoque et *Haemophilus* de type B.
- Rechercher les facteurs associés à une vaccination « recommandée » contre le pneumocoque chez les patients exposés au rituximab ou splénectomisés.

2.5. Evaluer le risque infectieux des différents traitements de la TI primaire chez l'adulte

2.5.1. Préambule : Estimer la fonction de risque infectieux des corticoïdes

- Evaluer la fonction de risque d'infection grave des corticoïdes (période à risque, relation dose-effet).
- Cette estimation de la fonction de risque des corticoïdes dans la TI est nécessaire pour déterminer comment définir l'exposition aux corticoïdes dans les modèles de Cox permettant d'évaluer le risque infectieux lié aux traitements de la TI et l'effet protecteur des vaccins (objectif suivant).

2.5.2. Evaluer le risque d'infections des traitements et l'effet préventif des vaccinations chez les patients non splénectomisés

- Evaluer le risque d'infections graves (nécessitant une hospitalisation) et non graves (prise en charge en ville) des traitements de la TI chez les patients non splénectomisés.
- Préciser l'effet des vaccinations sur le risque d'infections graves et non graves chez les patients non splénectomisés.

3. Matériel

3.1. Matériel existant pour étudier la thrombopénie immunologique

3.1.1. Cohortes en population (bases de données électroniques)

Les bases de données électroniques ayant été utilisées pour évaluer l'épidémiologie de la TI sont résumées dans le Tableau 7. Toutes ces études se sont limitées à des travaux épidémiologiques (estimation d'incidence, de prévalence, de comorbidité ou de mortalité). En pharmacoépidémiologie, seuls Enger et al. ont évalué l'exposition aux corticoïdes des patients.¹⁰² Toutes ces études datent d'avant l'utilisation massive du rituximab, la commercialisation des AR-TPO et la publication des recommandations internationales ayant changé la prise en charge de la TI.²⁻⁴ Les effectifs de patients de TI les plus importants ont été obtenus dans le CPRD sur une période de 15 ans (n=1145 incidents)⁶³ et dans des bases de données d'assurances américaines couvrant près de 30 millions de personnes.^{79,102} Mis à part ces dernières, la population couverte ne dépassait pas 5,3 millions d'habitants dans ces études.

Ainsi, pour répondre à nos objectifs, il manque une cohorte de TI en population générale :

- couvrant une population suffisamment grande pour assurer une puissance statistique suffisante pour mettre en évidence des variations d'incidences non mis en évidence jusqu'à présent
- couvrant l'exhaustivité d'un vaste territoire géographique afin d'évaluer des variations géographiques d'incidence
- contenant un codage des actes hospitaliers (détection des splénectomies)
- chaînable avec les délivrances de médicaments ambulatoires (ici, corticoïdes, AR-TPO et autres médicaments de deuxième ligne, vaccins) et les délivrances hospitalières (au moins pour les médicaments onéreux : rituximab, IgIV)
- chaînable avec les registres de décès.

Tableau 7. Bases de données médico-administratives ayant été utilisées pour évaluer l'épidémiologie de la TI.

Base de données	Zone géographique	Nombre de patients atteints de TI	Population couverte	Période d'étude
<i>Danish National Registry of Patients</i>	Comté de Funen, Danemark	221 adultes incidents	450 000	Identification : 1973-1995 ; ⁷⁷ suivi dans le <i>Danish Register of Causes of Death</i> : 2010 ⁹³ 1996-2007 ⁹⁵
	Ensemble du Danemark	407 adultes chroniques prévalents	5 300 000	
<i>Clinical Research Practice Database*</i>	350 médecins généralistes représentatifs du Royaume-Uni	1145 enfants et adultes incidents	1 000 000 en 1990, 4 300 000 en 2005	1990-2005 ⁶³
« <i>Database of a large US health insurance plan</i> »	Patients disséminés aux USA	3 131 adultes chroniques prévalents	30 000 000	2000-2006 ¹⁰²
<i>Integrated Healthcare Information System database</i>	Patients disséminés aux USA	4943 chroniques prévalents	23 633 000	2002-2006 ⁷⁹
<i>Medical Care database</i>	Assurés du Maryland, USA	454 enfants et adultes prévalents	4 800 000	2002 ⁶⁶
<i>Oklahoma hospital databases</i>	Oklahoma	1147 enfants et adultes prévalents	3 450 000	1995-2004 ⁶⁷
<i>US Veterans Affairs hospital databases</i>	Patients disséminés aux USA	7196 adultes prévalents	4 762 505	1969-1996 ⁴³

* D'autres études ont été réalisées à partir du CPRD.^{62,80,96} Nous présentons ici la plus importante en terme d'effectif.⁶³

3.1.2. Cohortes cliniques prospectives

Comme souligné plus haut, les cohortes cliniques prospectives spécialement conçues sont le meilleur matériel pour mener des études d'épidémiologie clinique et de pharmacoépidémiologie. Les principales cohortes prospectives de TI menées jusqu'à présent sont résumées dans le Tableau 8. Toutes concernaient les TI primaires uniquement. Pour les cohortes récentes (années 2000 et après), le suivi n'excède pas 1 an. Une seule cohorte est prévue pour un suivi à long terme : celui de l'*Intercontinental*

Children ITP Study group (créé en 1997),⁸² devenu en 2002 l'*Intercontinental Cooperative ITP Study group* en élargissant ce registre aux adultes. Il s'agit d'une cohorte internationale, la base de données étant gérée à Basel (Suisse). Cependant, cette cohorte présente plusieurs limites d'importance :

1) les patients sont inclus dans des centres référents, ne représentant pas l'exhaustivité des cas au sein d'une région donnée et avec probablement une inclusion des patients les plus graves ou les plus difficiles à traiter.

2) Les recueils de données prévoient un suivi à 6 mois puis tous les ans ; les informations recueillies concernent la période entre deux visites (saignement, exposition aux traitements...) et sont binaires, sans recueil de date de survenue ou d'exposition (hormis pour la splénectomie) ; il n'y a ni recueil des numérations plaquettaires, ni recueil systématique des évènements indésirables.²³⁶ Ainsi ce registre, s'il permet globalement d'évaluer la fréquence de passage à la chronicité, ne permet aucune étude pharmacoépidémiologique.

3) Il y a très probablement un nombre de patients perdus de vue et de données manquantes important. En effet, aucune publication chez l'adulte n'a été réalisée depuis la publication originelle en 2006 sur l'épidémiologie au diagnostic de TI. En 2013, Neunert et al. ont étudié l'évolution de la maladie et la prise en charge chez l'enfant dans les 24 mois suivant le diagnostic à partir de ce registre : sur 1345 patients inclus, seuls 343 avaient un suivi de 24 mois et des données suffisantes pour l'analyse.²³⁷

Il existe également un « registre » tout-à-fait similaire au Royaume-Uni, créé en 2002, incluant les patients en rétrospectif et en prospectif. Les dates des évènements hémorragiques, d'un certain nombre d'évènements d'intérêt, et d'exposition aux traitements sont recueillies. Un croisement avec des données médico-administratives est prévu pour les perdus de vue.²³⁸ Cependant, la seule publication à ce jour (datant de début 2015) concerne une évaluation rétrospective de 35 patients naïfs de TPO-RA ayant eu une biopsie ostéo-médullaire afin d'évaluer la fibrose médullaire.²³⁹ L'absence de publication épidémiologique fait suspecter que peu de patients sont suivis en prospectif avec un recueil de données complet.

Le *UK-ITP registry*, débuté en 2002, interrompu immédiatement pour raisons financières et qui a repris en 2007, a pour but de recenser des données clinico-biologiques des adultes atteints de TI au Royaume-Uni. Les premiers résultats (concernant les manifestations hémorragiques des 1454 adultes inclus) ont été

présentés pour la première fois au 20^{ème} congrès de la *European Haematology Association* (Vienne, 11-15 juin 2015).⁸⁶ Cependant, ce registre comporte peu de patients inclus prospectivement (environ 10%, source : Prof. D. Provan). L'intérêt essentiel de ce registre est de réaliser une collection biologique afin de mieux comprendre les prédispositions génétiques au développement de la TI.

En France, le Centre National de Référence des Cytopénies Auto-immunes de l'enfant (CEREVANCE, Bordeaux)²⁴⁰ recueille systématiquement tous les comptes rendus d'hospitalisation d'enfants hospitalisés pour TI en France, gérant une base de données qui vise l'exhaustivité. Chez l'adulte, du fait de la prévalence beaucoup plus importante de la maladie, d'une prise en charge souvent ambulatoire pour des TI modérées, et d'un suivi par des hématologues ou des internistes dans des centres très nombreux tertiaires et secondaires, il est difficile d'envisager un tel registre au niveau national.

Tableau 8. Les principales cohortes prospectives de TI primaire menées jusqu'à présent.

Auteur	Zone géographique	Nombre de patients atteints de TI	Période d'étude	Suivi médian (extrêmes)
Dan et al. ²⁴¹	Multicentrique au Japon	175	<1996	55 mois (1-91)
Neylon et al. ⁷⁸	Multicentrique : hématologues du nord du Royaume-Uni	245 adultes incidents	1993- 1999	60 mois (6-78)
Grimaldi-Bensouda ²⁴²	Multicentrique en France (21 centres référents)	171 adultes incidents	2008- 2010	Suivi de 12 mois prévu
Palau et al. ²⁴³	Multicentrique en Espagne (98 centres)	315 adultes incidents	<2011	12 mois
<i>Intercontinental Cooperative ITP Study group</i> ⁸⁵	Multicentrique sur les 5 continents (74 centres référents dans 31 pays)	1784 enfants et 340 adultes incidents	2004- 2009	?

Ainsi, il n'existe pas à ce jour de « registre » en vie réelle de TI de l'adulte, entendu comme une étude de cohorte visant l'exhaustivité des cas incidents au sein d'un territoire géographique, avec recueil prospectif et continu des données.

3.2. Matériel constitué pour ce travail de thèse : Méthodes

Les protocoles de la cohorte *French Adult Immune Thrombocytopenia : a pHarmaoepidemiological study* (FAITH) et Cytopénies Auto-immunes : Registre Midi-PyrénéEN (CARMEN) ont été publiés (Annexe 1).²⁴⁴

3.2.1. Cohorte FAITH

La cohorte FAITH est la cohorte de l'ensemble des patients adultes incidents atteints de TI primaire et traités de façon persistante (au moins trois mois consécutifs d'exposition à un traitement de la TI) en France, bâtie à partir du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). Le suivi de cette cohorte est prévu pour durer dix ans.

Elle vise à permettre d'évaluer en vie réelle et à l'échelle de la France les expositions aux traitements de la TI, et d'en comparer la sécurité et l'efficacité.

L'étude FAITH est enregistrée sur le registre des études *post-marketing* (*EU-PAS registry*) de l'*European Network of the Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance* (ENCePP) coordonnée par l'Agence Européenne du Médicament (n°4574)²⁴⁵ et a obtenu l'*ENCePP study seal*.

3.2.1.1. Source de données : le système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). Article de Mise au point

Nous ne détaillerons pas dans le texte la description de cette source de données. En effet, nous en avons publié récemment une description précise, qui est présentée en Annexe 2.

3.2.1.2. Tables et variables du SNIIRAM utilisées pour la constitution de la cohorte FAITH

Les tables et variables utilisées pour créer la cohorte FAITH sont présentées en Annexe 3.

3.2.1.3. Constitution de la cohorte FAITH

Chaque année, les ingénieurs de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladies des Travailleurs Salariés (CNAMTS) réalisent une extraction à partir de laquelle nous identifions les cas de TI correspondant aux critères d'inclusion dans la cohorte FAITH. Ainsi, la première extraction concernait tous les patients en France ayant eu entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2011 au moins un séjour hospitalier avec un code diagnostique de TI (code D69.3 de la CIM-10) ou bien une affection de longue durée (ALD) avec un code diagnostique de TI (code D69.3 de la CIM-10) en cours entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2011.

La création de la cohorte FAITH comprend ensuite 6 étapes (Figure 1 ci-dessous) :

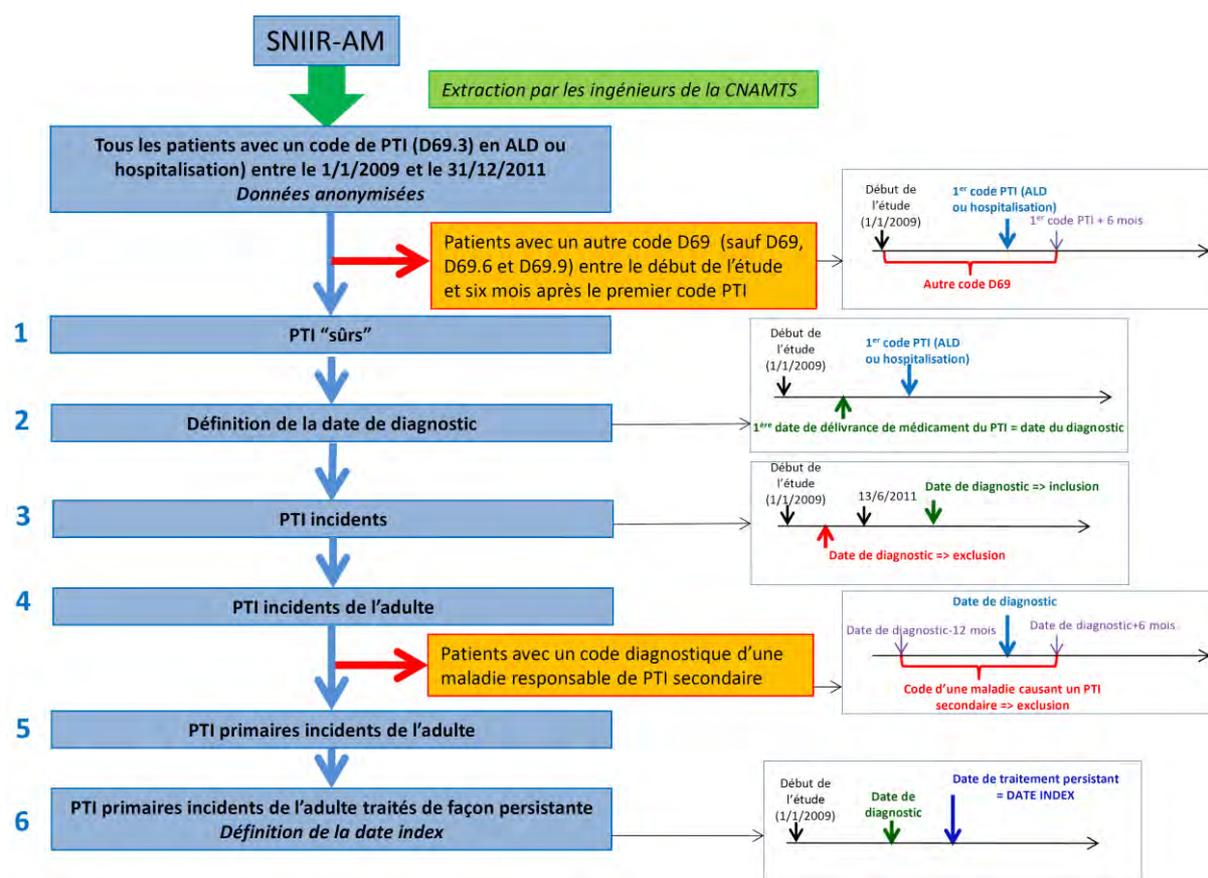


Figure 1. Etapes de la création de la cohorte FAITH.

1/ Elimination des possibles erreurs de codage (patient identifiés à tort comme ayant une TI : élimination des patients avec un code diagnostique en hospitalisation ou en ALD commençant par D69 mais différent de D69.3, D69.6 et D69.9 car incompatible avec une TI (Tableau 9) entre le début de l'extraction et 6 mois après le premier code diagnostique D69.3 (ALD ou séjour hospitalier).

Tableau 9. Codes commençant par D69 dans la classification internationale des maladies, version 10.

Code	Condition
D69	Purpura et autres conditions hémorragiques
D69.0	Purpura d'hypersensibilité
D69.1	Défauts qualitatifs des plaquettes
D69.2	Autres purpuras non thrombopéniques
D69.3	Purpura thrombopénique idiopathique
D69.4	Autres thrombopénies primaires
D69.5	Thrombopénies secondaires
D69.6	Thrombopénies sans précision
D69.8	Autres conditions hémorragiques particulières : fragilité capillaire, maladie de Willebrand
D69.9	Maladie hémorragique, sans précision

2/ Définition de la date de début de la TI (date de diagnostic), en deux étapes : tout d'abord, nous avons déterminé la première date correspondant à un code D69.3 ou bien un code non exclusif D69.6 ou D69.9 en ALD ou en séjour hospitalier. Ensuite, nous avons recherché l'exposition ambulatoire à un traitement de la TI (Tableau 10) avant la date de ce premier code. Si le patient avait au moins trois délivrances en 6 mois glissants avant la date de ce premier code, alors la date de diagnostic était définie par la date de la première de ces délivrances. Dans le cas contraire, la date de diagnostic correspondait à la date de ce premier code compatible avec une TI.

Tableau 10. Liste des médicaments de la TI à délivrance ambulatoire.

Nom	Code Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)
Glucocorticoïdes systémiques	
Prednisone	H02AB07
Prednisolone	H02AB06
Méthylprednisolone	H02AB04
Dexaméthasone	H02AB02
AR-TPO	
Romiplostim	B02BX04
Eltrombopag	B02BX05
Immunosuppresseurs	
Ciclosporine	L04AD01
Azathioprine	L04AX01
Mycophénolate	L04AA06
Autres	
Dapsone	J04BA02
Danazol	G03XA01

3/ Restriction au TI incidentes : élimination des tous les patients pour lesquels la date de diagnostic est antérieure au 1^{er} juin 2009.

Cette méthode exclue donc les TI mineures et asymptomatiques, n'ayant nécessité ni hospitalisation, ni traitement ni surveillance justifiant une prise en charge en ALD.

4/ Restriction aux TI incidentes de l'adulte, *i.e.* aux patients ayant au moins 18 ans à la date du diagnostic.

5/ Restriction aux TI incidentes de l'adulte primaires : exclusion des patients avec au moins un code diagnostique en hospitalisation ou en ALD correspondant à une cause de TI secondaire (Tableau 11) entre l'année précédant et les six mois suivant la date de diagnostic de TI. A ce stade, nous avons exclu de l'étude les patients ayant une date de diagnostic dans les six derniers mois de l'extraction (entre le

1^{er} juillet 2011 et le 31 décembre 2011). En effet, pour ces patients, nous n'avons pas six mois de suivi minimal pour rechercher une cause de TI secondaire.

Tableau 11. Causes de TI secondaires.

Causes	Codes CIM-10
Cancer <i>in situ</i>	D00-D09
Néoplasies	C00-C97
Néoplasies hématologiques	C77, C81-C96
Lymphome	C77, C81-C86
Maladie de Hodgkin	C81
Leucémie lymphoïde chronique B	C91.1
Myélome	C90
Maladie de Waldenström	C88.0
Syndromes myélodysplasiques	D46
Syndrome des antiphospholipides	D68.6
Hépatite virale B ou C	B16, B18.0-B18.2
Hépatite virale C	B18.2
Hépatite virale B	B16, B18.0-B18.1
Infection au VIH	B20-B24
Connectivite	M32-M35.1
Lupus érythémateux disséminé	M32
Sclérodermie systémique	M34
Dermatopolymyosite	M33
Syndrome de Sjögren	M35.0
Connectivite mixte	M35.1
Polyarthrite rhumatoïde	M05, M06.0, M06.2-M06.3, M06.8-M06.9
Sarcoïdose	D86
Déficit immunitaire (hors HIV)	D80-D84
Syndrome d'Evans	D59.1

6/ Restriction aux TI primaires incidentes de l'adulte traitées de façon persistante, *i.e.* traitée pendant plus de trois mois : exposition à au moins quatre traitements consécutifs de la TI en six mois (*cf.* tableau 10, et IgIV en hospitalisation), ou au moins une exposition au rituximab, ou splénectomie. **La date d'entrée dans la cohorte FAITH correspond à la date de début du traitement prolongé de la TI.**

3.2.1.4. Cas particuliers

Deux difficultés se posent dans la construction d'une cohorte dans le SNIIRAM : le cas des jumeaux et le cas des enfants. Cette difficulté est due au fait que le numéro anonyme d'identification des patients (variable ENQ_NUM) est bâti par les ingénieurs de la CNAMTS au moment de l'extraction à partir de trois variables ; le Numéro d'Identification au Répertoire (NIR) déjà irréversiblement anonymisé dans le SNIIRAM, l'année de naissance et le genre.

Ainsi deux jumeaux ont le même numéro identifiant. On peut les distinguer dans le DCIR où le rang de gémellité est renseigné, mais pas dans le PMSI. Ainsi on ne peut savoir à quel jumeau correspond un séjour donné. Nous avons dû exclure les jumeaux de notre cohorte.

Comme un enfant peut avoir plusieurs ayants-droits, un enfant peut avoir plusieurs numéros identifiants. Nous avons identifié les enfants ayant plusieurs ayants droits de façon probabiliste, en combinant pour chaque numéro identifiant d'enfant le genre, l'année de naissance, et le code commune. Les doublons d'une même combinaison ont ainsi été identifiés. Comme la TI est une maladie rare, il est très improbable que deux enfants du même genre, du même âge et du même code de commune aient développé la maladie durant la période d'étude.

3.2.1.5. Extractions successives

Pendant 10 ans, chaque année n , est prévue une extraction :

- des données des patients déjà identifiés comme ayant eu une TI incidente dans les années précédentes ;
- des nouveaux patients ayant un code de TI durant l'année $n-2$ et l'année $n-1$ (l'année $n-2$ est nécessaire en raison de l'exclusion des patients avec code de TI durant les six premiers mois de l'extraction – voir étape 3, et de l'exclusion des patients ayant un diagnostic de TI dans les six derniers mois de l'extraction précédente – voir étape 5) ;
- de quatre témoins en population générale assorti sur l'âge, le genre, le département de résidence et le régime d'assurance maladie (première livraison de témoins attendue courant 2015).

3.2.1.6. Avantages et inconvénients de l'étude FAITH

Le SNIIRAM est l'une des plus grandes bases de données au monde, couvrant virtuellement l'exhaustivité des patients bénéficiant de soins en France. Il offre une vision globale du parcours de soins.^{246,247} Les avantages de la cohorte FAITH, comparativement aux cohortes existantes, sont donc : une puissance maximale pour étudier des événements rares et comparer les stratégies thérapeutiques de deuxième

ligne dans la TI, un recueil prospectif des données, incluant l'ensemble de la population (et non certaines catégories sociales comme les bases *Medicaid* et *Medicare* états-uniennes), avec un chaînage possible des données hospitalières et ambulatoires.

La première limite concerne l'identification des patients et des événements qui repose sur des codes diagnostiques. Les codes diagnostiques de TI ont été validés dans des bases de remboursement américaines, dans le CPRD et dans la *Danish National Registry of Patients* avec d'excellentes valeurs prédictives positives.^{63,248-250} Le codage diagnostique de certains événements d'intérêt dans le cadre du suivi de la TI ont été validés dans le PMSI. C'est le cas des accidents vasculaires cérébraux (AVC) hémorragiques ou ischémiques.²⁵¹ Deux études épidémiologiques ont d'ailleurs été conduites récemment dans le PMSI ou le SNIIRAM pour estimer la prise en charge des AVC ischémiques en France et son coût,²⁵² et la prise en charge et le devenir à 2 ans des enfants hospitalisés pour un premier AVC.²⁵³ La validation des codes diagnostiques d'infection dans le PMSI a été réalisée soit par retour au dossier clinique et calcul de sensibilité et de spécificité, soit par comparaison d'incidence avec d'autres sources de données, en ce qui concerne les infections nosocomiales,²⁵⁴ la tuberculose²⁵⁵ et les infections à *Staphylocoque doré* résistant à la pénicilline.²⁵⁶ Nous avons montré que dans le PMSI, la valeur prédictive positive des codes infectieux utilisés pour répondre aux objectifs 2.5 de cette thèse est excellente en ce qui concerne les diagnostics principaux (97%, IC 95% : 93-100 ; travail de Master 1 de Line Sahli que nous avons dirigé, manuscrit en préparation). Récemment, un score de Charlson identifiant les comorbidités dans le SNIIRAM en utilisant les codes diagnostiques, des traceurs médicamenteux (*e.g.* hypoglycémiant pour le diabète) et des actes (*e.g.* laser pour rétinopathie diabétique, dialyse pour insuffisance rénale chronique)²⁵⁷ a montré une capacité à prédire la mortalité à un an similaire à l'étude originelle de Charlson et al.⁹⁴ A noter que comme attendu, certaines comorbidités (néoplasies, infection à VIH) avaient dans le SNIIRAM un poids moindre que dans l'étude de Charlson et al.²⁵⁷

Les patients atteints de TI identifiés dans le SNIIRAM ont nécessairement été hospitalisés au moins une fois, ou sont pris en charge en ALD. Ainsi ne sont pas identifiés les patients ayant une TI mineure et asymptomatique, ne nécessitant ni traitement ni surveillance.

Une troisième lacune du SNIIRAM est le manque de données cliniques fines (*e.g.* score hémorragique^{91,157} ; tabagisme, antécédents familiaux qui sont des variables

d'ajustement importantes pour l'évaluation du risque cardio-vasculaire) et des résultats des examens notamment biologiques (*e.g.* numérations plaquettaires).

Enfin, seules les délivrances de médicaments onéreux en sus du GHS sont colligées lors des séjours hospitaliers. Pour les délivrances en ambulatoire (pharmacie de ville ou rétrocession hospitalière), seuls les médicaments remboursés sont colligés (pas de données concernant l'automédication). De plus, la délivrance des médicaments ne signifie pas leur prise effective par le patient.

3.2.1.7. Aspects éthiques et légaux

L'étude FAITH a obtenu l'avis favorable de l'Institut des Données de Santé en mars 2012 (n°40) pour l'extraction annuelle pendant 10 ans, puis de la Commission nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en juillet 2012 (décision DE-2012-076). Cette autorisation CNIL concerne les cinq premières extractions. Nous prévoyons une demande de renouvellement d'autorisation pour cinq nouvelles extractions annuelles.

3.2.2. Registre CARMEN

La cohorte CARMEN est complémentaire de l'étude FAITH, qui ne peut « capturer » que les patients atteints de TI ayant nécessité une hospitalisation, ou un traitement ou une surveillance prolongée entrant dans le cadre d'une ALD.²⁴⁴

Cette cohorte clinique vise à suivre pendant 10 ans en vie réelle tous les patients incidents adultes atteints de TI dans la région Midi-Pyrénées. Cette région est la plus vaste de France et comprend près de 3 millions d'habitants.

Il s'agit d'un registre au sens français du terme, *i.e.* une cohorte visant l'exhaustivité au sein d'un territoire géographique donné, avec recueil prospectif et continu.

Le registre CARMEN est institué sous l'égide de la Société Nationale Française de Médecine Interne et est enregistré sur le Portail Epidémiologie-France d'Aviesan.²⁵⁸

3.2.2.1. Centres investigateurs

La TI est une maladie diagnostiquée par des internistes ou des hématologues. En mai 2013, ont été invités à devenir centre investigateur tous les services de tous les établissements privés et publics dotés d'interniste ou d'hématologue en Midi-Pyrénées.

3.2.2.2. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont :

- âge de plus de 18 ans au diagnostic
- diagnostic incident de TI après le 1^{er} juin 2013
- suivi dans la région Midi-Pyrénées
- consentement à la collection des données (Annexe 4)

En cas de refus de consentement, une feuille (Annexe 4) est transmise par l'investigateur signalant la survenue d'un nouveau cas, afin de pouvoir calculer l'incidence.

3.2.2.3. Suivi

Le suivi est réalisé en vie réelle. Il n'y a pas de visite imposée. Les informations sont recueillies lors des visites. Le rythme de recueil des informations inscrit dans le formulaire de recueil de données (Annexe 4) n'est qu'indicatif, correspondant au suivi habituel d'une TI nouvellement diagnostiquée. Chaque médecin investigateur interniste ou hématologue dans chaque centre de Midi-Pyrénées susceptible de prendre en charge des patients atteints de TI est chargé d'inclure tous les patients incidents adultes atteints de TI vus dans le centre, en consultation ou en hospitalisation. Les formulaires de recueil sont faxés après anonymisation à l'UMR 1027 INSERM-Université Paul Sabatier à Toulouse. Un attaché de recherche clinique se déplace trois à quatre fois par an dans chaque centre pour compléter des informations manquantes et vérifier dans le détail 10% des dossiers chaque année.

3.2.2.4. Variables recueillies

Sont colligés lors des visites de suivi du patient les données cliniques, paracliniques, les traitements, l'efficacité de ceux-ci (clinique et numérations plaquettaires), les évènements indésirables et significatifs observés, ainsi qu'un score de qualité de vie (SF-36)^{259,260} rempli par le patient (voir formulaire de recueil de données en Annexe 4). L'imputabilité des évènements indésirables est analysée au Centre Régional Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance.

3.2.2.5. Processus de vérification d'exhaustivité des données

Un processus de vérification d'exhaustivité est prévu chaque année à partir d'une extraction régionale du SNIIRAM, application de l'algorithme FAITH à ces données et finalement croisement avec les patients inclus dans CARMEN sur données indirectement identifiantes (année de naissance, genre, département de résidence, établissement de prise en charge, date de diagnostic). Le premier croisement sera réalisé durant l'été 2015.

3.2.2.6. Avantages et inconvénients de la cohorte CARMEN

L'étude CARMEN est la première étude clinique visant l'exhaustivité des cas incidents dans une aire géographique donnée (ici, la région Midi-Pyrénées), et avec un suivi détaillé sur le long terme. Elle est complémentaire de FAITH, en recueillant les résultats des examens complémentaires, une description fine de la maladie et des évènements, et sur le plan thérapeutique les données de prescription détaillées y compris en hospitalisation pour les médicaments non onéreux. Ainsi, c'est cette cohorte, et non la cohorte FAITH, qui sera utilisée dans le présent travail pour évaluer les modalités d'administration des corticoïdes au diagnostic de TI.

La principale limite attendue est la non-exhaustivité. C'est pourquoi un croisement avec les données du SNIIRAM régional est prévu. Cependant, comme souligné plus haut, cela ne permettra pas d'identifier des patients ayant une thrombopénie modérée asymptomatique, connus du seul médecin généraliste, non inclus dans CARMEN et non identifiables dans le SNIIRAM. Le risque de données

manquantes est diminué par un recueil en temps réel. Quant aux erreurs de recueil, l'intégralité des dossiers des patients inclus les 18 premiers mois de l'étude a été vérifiée dans les centres. Une vérification annuelle des données pour 10% des patients inclus est prévue par la suite.

3.2.2.7. Aspects éthiques et légaux

L'étude CARMEN a obtenu l'avis favorable du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) en février 2012 (n° 12.067) et de la CNIL en juillet 2012 (décision DE-2012-438). Cette autorisation inclut le croisement des données indirectement identifiantes avec le SNIIRAM. CARMEN a par ailleurs reçu l'avis favorable du Comité d'Ethique pour la Recherche du CHU de Toulouse en mai 2012 (avis n° 27-0512).

3.3. Matériel constitué pour ce travail de thèse : Résultats

3.3.1. Constitution de la cohorte FAITH

Au printemps 2012, a été livrée l'extraction du SNIIRAM concernant les années 2009-2011. Les résultats de la constitution de la cohorte FAITH sont présentés dans les Figures 2 & 3. La Figure 2 représente la constitution de la cohorte des TI incidentes (étapes 1 à 3 de la constitution de la cohorte FAITH). La Figure 3 représente la finalisation de la construction de la cohorte FAITH en se restreignant aux adultes (étapes 4 à 6 de la constitution de la cohorte FAITH).

Ainsi entre 2009 et 2011 ont été identifiés 3771 TI incidentes dans la période d'étude entre le 1^{er} juillet 2009 et le 30 juin 2011 : 864 enfants et 2885 adultes.

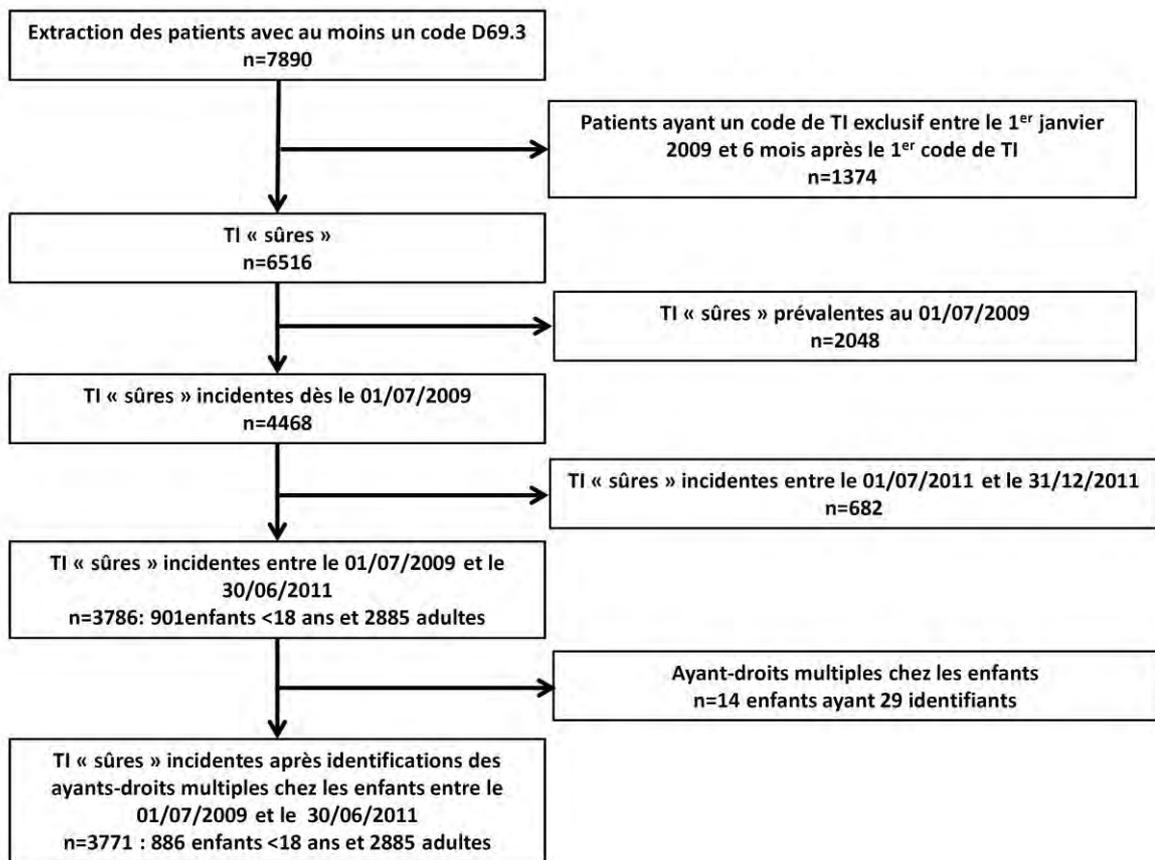


Figure 2. Constitution de la cohorte des TI incidentes dans l'extraction du SNIIRAM entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2011 (étapes 1 à 3 de la constitution de la cohorte FAITH).

Le chaînage entre des données des patients ainsi identifiés entre le 1^{er} juillet 2009 et le 30 juin 2011 avec les données du SNIIRAM de 2012 n'a pu être réalisé pour des difficultés techniques lors de l'extraction. Nous avons travaillé avec les ingénieurs de la CNAMTS à la résolution de ce problème pour les extractions futures. Nous avons donc reçu au printemps 2013 une extraction concernant les années 2010 à 2012. En appliquant l'algorithme, nous avons identifié 1221 patients entrant dans la cohorte FAITH proprement dite entre le 1^{er} juillet 2010 et le 30 juin 2012 (TI primaires incidentes adultes exposées à un traitement persistant de la TI).

La cohorte FAITH des patients incidents identifiés entre les années 2009 et 2012 inclut donc ces 1221 patients, plus les 581 patients issus de la première extraction et incidents entre le 1^{er} juillet 2009 et le 30 juin 2010. Le suivi de ces 581 patients est donc par construction censuré au 31 décembre 2011, le chaînage avec les données de l'année 2012 n'ayant pas pu être réalisé pour ces patients. Ainsi la cohorte FAITH 2009-2012 comprend 1805 patients.

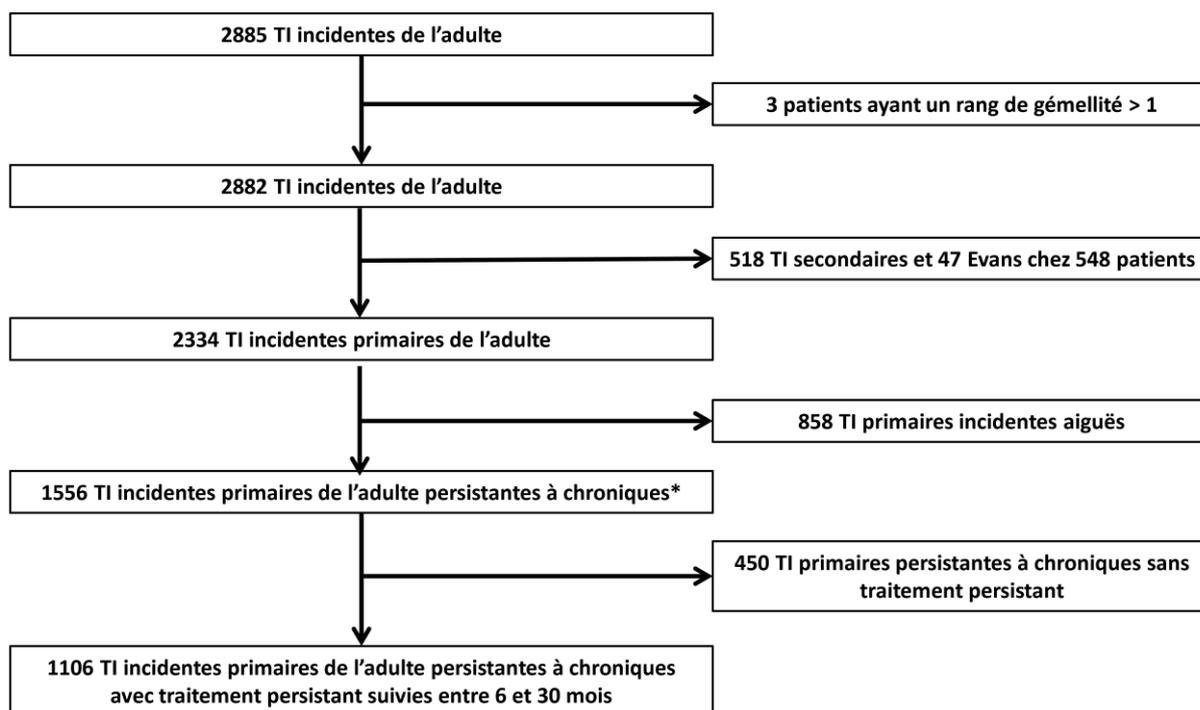


Figure 3. Constitution de la cohorte FAITH proprement dite (TI primaires incidentes adultes exposées à un traitement persistant de la TI) dans le SNIIRAM entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2011 (étapes 4 à 6 de la constitution de la cohorte FAITH).

*Cette étape est une étape intermédiaire entre les étapes 5 et 6 de la Figure 1. Elle correspond à l'identification des TI primaires persistantes ou chroniques, *i.e.* ayant une ALD, ou au moins deux séjours hospitaliers avec un code de TI espacés de plus de trois mois, ou exposées à un traitement persistant de la TI. Cela permet de calculer le pourcentage de patients ayant une TI persistante ou chronique (traitée ou non) parmi les patients ayant une TI incidente (voir premier objectif).

3.3.2. Constitution de la cohorte CARMEN

Le registre CARMEN a débuté au 1^{er} juin 2013. Vingt-et-un centres investigateurs participent : tous les établissements publics dotés d'un interniste ou d'un hématologue, ainsi que trois établissements privés. La répartition couvre l'ensemble du territoire régional (Figure 4).

Au 31 décembre 2014, 121 patients ont été inclus dans le registre. Huit ont été exclus : sept pour refus de consentement à la collection des données, et un pour un suivi semestriel en région parisienne.

La mesure d'exhaustivité par croisement avec les données du SNIIRAM sera réalisée pour les années 2013 et 2014 à l'automne 2015 (voir 5. Perspectives).

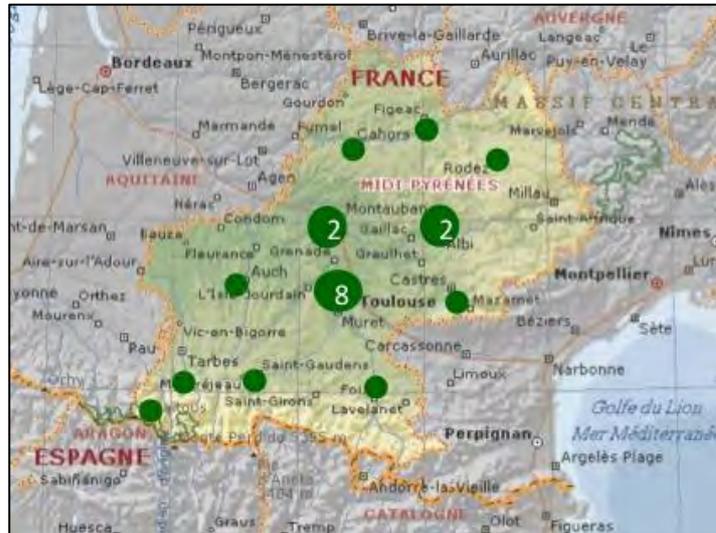


Figure 4. Répartition des centres investigateurs du registre CARMEN.

Les caractéristiques à l'inclusion de ces 113 patients étaient :

- Démographie :
 - L'âge médian au diagnostic était de 65 ans (extrêmes : 18-95 ans)
 - La moitié était des femmes
 - Score de comorbidité de Charlson⁹⁴ :
 - Médiane : 1 (extrêmes : 0-7)
 - 56 (49,6%) avaient un score à 0
 - 46 (40,7%) avaient un score à 1 ou 2
 - 11 (9,7%) avaient un score ≥ 3
 - 24 patients (21,3%) avaient une TI secondaire
- Association avec des maladies auto-immunes :
 - 25 patients (21,4%)
 - Détail : Tableau 12
- Syndrome infectieux dans les 6 semaines avant les premiers signes :
 - 23 patients (20,3%)

- Dont 8 syndromes grippaux et 3 syndromes gastro-entéritiques. Infections diverses le plus souvent bactériennes pour les autres (infections urinaires, respiratoires...)
- Manifestations hémorragiques au diagnostic :
 - 57 patients (50,9%) avaient des signes hémorragiques.
 - La numération plaquettaire médiane était de 17 G/L (extrêmes : 1-126)
 - Le score hémorragique médian de 5 (extrêmes : 0-35)
 - Deux hémorragies digestives graves et une hémorragie du système nerveux central ont été observées
 - Détail des manifestations hémorragiques : Tableau 13
- Nécessité d'un traitement :
 - Soixante-douze patients (63,7%) ont eu un traitement de la TI dans le mois suivant le diagnostic.

Tableau 12. Associations avec des maladies auto-immunes dans la cohorte CARMEN (117 patients inclus entre le 1^{er} juin 2013 et le 31 décembre 2014).

Maladies auto-immunes	n
Thyroïdite de Hashimoto	6*
Syndrome de Sjögren	5*
Anémie hémolytique auto-immune	3*
Artérite gigantocellulaire ou pseudo-polyarthrite rhizomélique	3
Polyarthrite rhumatoïde	2
Vitiligo	2
Psoriasis	1
Pemphigoïde bulleuse	1
Maladie de Basedow	1
Spondylarthrite ankylosante	1
Recto-colite hémorragique	1
Lupus érythémateux disséminé	1

Un patient avait une association de psoriasis et d'anémie hémolytique auto-immune ; un patient avait une association de Sjögren et d'anémie hémolytique auto-immune ; un patient avait une association de Sjögren et de spondylarthrite ankylosante ; un patient avait une association de vitiligo et de thyroïdite de Hashimoto.

*Dont un révélé par la TI.

Tableau 13. Manifestations hémorragiques au diagnostic dans la cohorte CARMEN (117 patients inclus entre le 1^{er} juin 2013 et le 31 décembre 2014), d'après le score de Khellaf.¹⁵⁷

Manifestations hémorragiques	n
<i>Saignement cutané</i>	
Purpura pétéchial localisé (membres)	11
Purpura ecchymotique	19
Purpura pétéchial avec localisations multiples	14
Purpura pétéchial généralisé	6
Purpura ecchymotique généralisé	11
<i>Saignements muqueux</i>	
Epistaxis unilatérale	10
Epistaxis bilatérale	3
Bulles hémorragiques spontanées ou gingivorragies spontanées	17
<i>Saignement gastro-intestinal</i>	
Sans anémie	2
Avec anémie ou choc	2
<i>Saignement urinaire</i>	
Hématurie macroscopique sans anémie	2
Hématurie macroscopique avec anémie	2
<i>Saignement du système nerveux central</i>	
Saignement du système nerveux central ou mise en jeu du pronostic vital	1

4. Réponse aux objectifs : méthodes spécifiques et résultats

Nous présentons ici de façon synthétique les points clés de chaque étude. Les résultats et les discussions détaillées sont présentés dans les articles publiés (pour 4 des 6 études). Les limites inhérentes au matériel utilisé (cohorte FAITH et CARMEN) ont été présentées plus haut.

4.1. Décrire l'épidémiologie de la TI incidente à l'échelle de la France par une approche pharmacoépidémiologique sur base de données populationnelle de l'Assurance Maladie

4.1.1. Points de Méthodes

- Schéma d'étude : étude de cohorte
- Population :
 - Source de données : SNIIRAM, extraction 2009-2011
 - Population : patients atteints de TI incidente entre le 1^{er} juillet 2009 et le 30 juin 2011
 - Identification : algorithme de FAITH, étapes 1 à 3
- Calcul d'incidence :
 - Dénominateur : source INSEE au 1^{er} janvier de chaque année pour l'année correspondante²⁶¹
 - Estimation/100 personnes-années avec intervalle de confiance à 95%
 - Stratification par genre, tranches d'âge, mois calendaire, comparaison métropole/Départements Français d'Amérique
- Proportion des TI secondaires :
 - Identifiées selon paragraphe 3.2.1.3, Figure 1 et Tableau 11
 - Variations d'incidence de TI secondaires par tranches de 20 ans
- Proportion de TI devenant persistantes ou chroniques :
 - Patients ayant une ALD, ou au moins deux séjours hospitaliers avec un code de TI espacés de plus de trois mois, ou exposées à un traitement persistant de la TI

- Proportion de TI ayant un saignement grave au diagnostic :
 - Défini comme un saignement intracrânien ou une hémorragie digestive
 - Recherchés dans les codes PMSI lorsque la date de diagnostic est une hospitalisation
 - Extrapolé à l'ensemble des TI incidentes, en considérant que toute TI ayant un saignement grave a été hospitalisée
 - Recherche d'augmentation d'incidence avec l'âge (tranches de 20 ans) : régression linéaire, $\alpha=5\%$
- Recherche de variations d'incidence entre régions :
 - Standardisation directe de l'incidence observée sur la répartition en âge (tranches de 10 ans) et genre de la France
 - Détection de gradient par la méthode *local indicators of spatial associations* (LISA)²⁶²

4.1.2. Résultats clés

- Incidence de la TI nécessitant des soins de 2,9/100 000 habitants (IC 95% : 2,83-3,01/100 000)
- Incidence discrètement plus élevée chez les femmes (3,03/100 000 habitants ; IC 95% : 2,90-3,16/100 000) que chez les hommes (2,77/100 000 habitants ; IC 95% : 2,64-2,90/100 000)
- Pic d'incidence chez les habitants âgés entre 1 et 5 ans et à partir de 60 ans ; le sex-ratio est inversé dans ces deux populations
- Variations saisonnières chez l'enfant et l'adulte avec pic en hiver et nadir en automne
- Incidence plus faible dans les départements Français d'Amérique qu'en métropole (2,93/100 000 habitants ; IC 95% : 2,84-3,02/100 000 *versus* 1,45/100 000 habitants ; IC 95% : 1,11-1,89/100 000)
- Fréquence des TI secondaires : 18%. La fréquence augmente avec l'âge. Cause émergente : les syndromes myélodysplasiques
- Fréquence des TI passant à la persistance ou à la chronicité : 66,7% des adultes et 35,7% des enfants avec un suivi moyen de 18 ± 7 mois

- Fréquence des saignements graves au diagnostic <1% ; augmentation linéaire des hémorragies intracrâniennes de l'enfant au vieillard, et des hémorragies digestives chez l'adulte. Pas de différence selon le genre ou le caractère primaire *versus* secondaire de la TI
- Gradient d'incidence nord-sud en France métropolitaine

4.1.3. Principales limites

- Sélection des patients :
 - L'algorithme d'identification des patients n'est à ce jour pas validé. Cependant, les données épidémiologiques qui étaient déjà connues (variations d'âge, de genre, proportion de TI secondaires, persistantes, avec saignement grave) sont dans cette étude tout-à-fait similaires à ce qui était connu.
 - Les patients ayant une TI bénigne, non hospitalisés et ne nécessitant pas de prise en charge à 100% (surveillance ou traitement) ne sont pas identifiés. Cette étude sous-estime donc la prévalence globale de la TI, en n'incluant que les patients les plus graves.
- Biais d'information :
 - Mesure des évènements hémorragiques : eux aussi non validés. Cependant nous nous sommes limité aux hémorragies du système nerveux central et digestives, qui représentent une morbidité non négligeable allongeant la durée d'hospitalisation, et nécessitant souvent une prise en charge spécifique. Ces saignements sont donc probablement assez bien codés.
 - Les données ethniques ne sont pas recueillies. Les variations d'incidence métropole/outre-mer ne sont qu'un reflet grossier de possibles variations ethniques.
 - Certaines causes de TI secondaires n'ont pu être mesurées (médicamenteuses, infections à *Helicobacter pylori*).
 - En l'absence de données cliniques et biologiques précises, certaines causes de TI secondaires sont peut-être surestimées. C'est particulièrement le cas des syndromes myélodysplasiques, pour lesquels il

est souvent difficile de faire la part entre une thrombopénie centrale et périphérique.

4.1.4. Ce que cette étude apporte

- Les variations d'incidence selon l'âge et le genre, la proportion de TI secondaire et de TI devenant persistantes ou chroniques sont similaires à ce qui a été observé antérieurement. C'est un argument fort de validité de notre algorithme d'identification des patients dans l'étude FAITH.
- Chez l'adulte, l'âge médian (60 ± 38 ans, extrêmes : 18-104) et la proportion de sujets masculins (44%) sont très proches de ce qui a été observé parmi les premiers patients inclus dans CARMEN (âge médian : 65 ans, extrêmes : 18-95 ans ; proportion de sujets masculins : 50%). Il s'agit là encore d'un argument fort de validité de notre algorithme d'identification des patients dans l'étude FAITH
- Les descriptions de variations saisonnières d'incidence et d'un gradient nord-sud d'incidence sont des faits épidémiologiques nouveaux.
- Cette étude a permis également de préciser l'épidémiologie des saignements graves au diagnostic et la répartition des causes de TI secondaires.

4.1.5. Article

Voir pages suivantes l'article : Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. Blood 2014;24:3308-13.



blood

2014 124: 3308-3315

doi:10.1182/blood-2014-05-578336 originally published
online October 10, 2014

Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France

Guillaume Moulis, Aurore Palmaro, Jean-Louis Montastruc, Bertrand Godeau, Maryse Lapeyre-Mestre and Laurent Sailler

Updated information and services can be found at:
<http://www.bloodjournal.org/content/124/22/3308.full.html>

Articles on similar topics can be found in the following Blood collections
[Clinical Trials and Observations](#) (3965 articles)
[Platelets and Thrombopoiesis](#) (500 articles)
[Thrombocytopenia](#) (160 articles)

Information about reproducing this article in parts or in its entirety may be found online at:
http://www.bloodjournal.org/site/misc/rights.xhtml#repub_requests

Information about ordering reprints may be found online at:
<http://www.bloodjournal.org/site/misc/rights.xhtml#reprints>

Information about subscriptions and ASH membership may be found online at:
<http://www.bloodjournal.org/site/subscriptions/index.xhtml>

Regular Article

PLATELETS AND THROMBOPOIESIS

Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France

Guillaume Moulis,^{1,2,3} Aurore Palmaro,^{2,3} Jean-Louis Montastruc,^{2,3,4,5} Bertrand Godeau,⁶ Maryse Lapeyre-Mestre,^{2,3,4} and Laurent Sailer^{1,2,3}

¹Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France; ²Université de Toulouse, UMR1027, Toulouse, France; ³INSERM, UMR1027, Toulouse, France; ⁴Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, and ⁵Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacopépidémiologie et d'Informations sur le Médicament, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France; and ⁶Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire Henri-Mondor, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Centre de Référence des Cytopenies Auto-immunes de l'Adulte, Université Paris-Est-Créteil, Créteil, France

Key Points

- Incidence of ITP was 2.9/100 000 person-years with age, seasonal, and regional variations; in adults, 18% were secondary.
- Severe (gastrointestinal or central nervous system) bleeding at ITP onset was rare (<1%); the risk increased with age.

The epidemiology of immune thrombocytopenia (ITP) is not well known. The purpose of this study was to assess ITP incidence at a nationwide level (France) with recent data (mid-2009 to mid-2011; 129 248 543 person-years). The data source is the French health insurance database. We selected cases with diagnosis codes for in-hospital stays and long-term disease attributions, thus restricting our search to ITPs necessitating health care. We studied incidence by age, gender, calendar month, regions, and proportion of secondary ITPs, of ITPs becoming persistent or chronic, and of severe bleeding at disease onset. We identified 3771 incident ITP patients. Incidence was 2.9/100 000 person-years, with peaks among children and in those >60 years of age. ITP was more frequent among males in these subgroups. The incidence was lower in overseas Caribbean French departments, suggesting a lower incidence among Afro-American people. There was a north-south gradient in mainland France and seasonal variations (peak in winter and nadir in summer). Persistence or chronicity occurred in 36% of children compared with 67% of adults. Among adults, 18% of ITPs were secondary. Malignancy was the main cause

(10.9%). Myelodysplastic syndromes were not rare (2.3%). Severe gastrointestinal or central nervous system bleeding at ITP onset was rare (<1%). (*Blood*. 2014;124(22):3308-3315)

Introduction

Immune thrombocytopenia (ITP) is a rare condition.¹ It is due to a B-cell (and in some patients to a CD8⁺ T-cell) autoimmune reaction directed against circulating platelets and megakaryocytes, leading to life-threatening bleeding in some patients.² Although this disease has been studied for more than a century,³ its epidemiology is not well known, and several points need to be clarified.

ITP incidence has been estimated to be from 0.46 to 12.5/100 000 person-years in children and from 1.6 to 3.9/100 000 person-years in adults.⁴ The largest epidemiologic study was conducted in the United Kingdom in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD) that covers ~3.4 million inhabitants: 1145 ITP cases were identified from 1990 to 2005, leading to an estimated overall incidence of 3.9/100 000 person-years, with a peak in older patients.⁵ The estimated incidence of pediatric ITP was 4.2/100 000 person-years.⁶ Incidence was increased in females except in children and older patients.^{5,6} Other population-based studies were underpowered to confirm these particularities.⁷

Various viruses may be environmental factors triggering ITP onset, particularly in pediatric ITP.⁸ However, seasonal variations of ITP incidence have not yet been studied in adults.

The incidence of ITP may be lower among black populations, but this point is still debated.^{9,10} Apart from ethnic particularities, geographical factors may affect the incidence of autoimmune diseases.¹¹ The geographical variations of ITP incidence across a wide area has not yet been assessed.

ITP is said to be primary when it is not associated with another disease. Secondary ITP might be due to malignancy, systemic autoimmune disease, chronic viral infection such as HIV or hepatitis virus B or C (HCV), primary immune deficiency, or drugs. Expert opinion estimated that ~20% of ITP cases are secondary,⁸ whereas only 8.7% of the patients had a comorbid condition associated with ITP in the CPRD study.⁵ This assessment deserves to be repeated due to changes in the epidemiology of diseases associated to ITP, such as myelodysplastic syndromes or HIV infection.¹²

The prevalence of severe bleeding at diagnosis is not well known. In a multinational ITP registry, gastrointestinal bleeding was observed in 2.9% of children and 1.2% of adults, and central nervous system (CNS) bleeding was observed in 0.6% and 1.8%, respectively. However, this registry stemmed from reference centers, and few adult

Submitted May 28, 2014; accepted September 25, 2014. Prepublished online as *Blood* First Edition paper, October 10, 2014; DOI 10.1182/blood-2014-05-578336.

The online version of this article contains a data supplement.

The publication costs of this article were defrayed in part by page charge payment. Therefore, and solely to indicate this fact, this article is hereby marked "advertisement" in accordance with 18 USC section 1734.

© 2014 by The American Society of Hematology

Table 1. Causes of secondary ITP in adults

Cause*	ICD10 codes	n	Percent of secondary ITP (n = 518)	Percent of ITP (n = 2882)
In situ neoplasms	D00-D09	1	0.19%	0.03%
Malignant neoplasms	C00-C97	314	60.62%	10.89%
Hematological malignancies	C77, C81-C96	196	37.84%	6.80%
Lymphoma	C77, C81-C86	91	17.57%	3.16%
Hodgkin lymphoma	C81	16	3.09%	0.55%
B-cell chronic lymphocytic leukemia	C91.1	49	9.46%	1.70%
Multiple myeloma and malignant plasma cell neoplasms	C90	16	3.09%	0.55%
Waldenström macroglobulinaemia	C88.0	13	2.51%	0.45%
Myelodysplastic syndromes	D46	67	12.93%	2.32%
Antiphospholipid syndrome	D68.6	8	1.54%	0.28%
Viral hepatitis C or B	B16, B18.0-B18.2	9	1.74%	0.31%
Viral hepatitis C	B18.2	5	0.96%	0.17%
Viral hepatitis B	B16, B18.0-B18.1	4	0.77%	0.14%
Human immunodeficiency virus disease	B20-B24	27	5.21%	0.94%
Connective tissue disease	M32-M35.1	71	13.71%	2.46%
Systemic lupus erythematosus	M32	49	9.45%	1.70%
Systemic sclerosis	M34	3	0.58%	0.10%
Dermatopolymyositis	M33	2	0.39%	0.07%
Sicca syndrome	M35.0	16	3.09%	0.55%
Mixed connective tissue disease	M35.1	3	0.58%	0.10%
Rheumatoid arthritis	M05, M06.0, M06.2-M06.3, M06.8-M06.9	11	2.12%	0.38%
Sarcoidosis	D86	18	3.47%	0.62%
Immunodeficiency†	D80-D84	49	9.46%	1.70%

*Causes of secondary ITP were searched from the year before and up to 6 months after ITP date of diagnosis.

†Other than HIV infection. Sensitivity analysis excluding the codes possibly corresponding to secondary immunodeficiency: n = 25.

patients (n = 340) were included.¹³ Bleeding risk might increase with age,¹⁴ but faithful assessment of such rare events needs larger cohorts.

On the basis of case series published from 1954 to 1990, the proportion of primary ITP leading to persistency (lasting >3 months) or chronicity (lasting >12 months)¹ has been estimated as 20% in children and 70% in adult patients.¹⁵ This information has not been yet confirmed in any population-based study.

The objectives of the present work was to assess at a nationwide scale the overall incidence of ITP requiring health care, the incidence by age, gender, seasons, and across regions, the proportion of secondary ITP and of ITP leading to persistency, and the frequency of severe bleeding at presentation. Indeed, ITP requiring health care represents the population of interest at a public health point of view.

Methods

Data source

The data source is the Système National d'Information Inter-Regimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM), a unique database of the French National

Health Insurance System.¹⁶ This has been widely used to conduct large epidemiologic studies.¹⁷⁻²³ Further information regarding its organization is provided in the supplemental Appendix available on the *Blood* Web site. The SNIIR-AM collects prospective data on demographic and health expenditure reimbursements of the entire French population (65 586 million inhabitants in January 2013). It includes data on hospital stays, outpatient drug reimbursements, procedures, examinations, and sick leaves. The medical indication for outpatient reimbursements is not available, except for patients with a costly long-term disabling disease (LTD), who are fully reimbursed for most of their disease-related expenditures. LTDs and hospital diagnosis codes are encoded with the International Classification of Diseases, version 10 (ICD-10). Demographic data include age, gender, town of residence, date of death, and insurance system. These data are individualized, anonymous, exhaustive, and linkable for a given patient.

SNIIR-AM data availability cannot exceed 3 years prior to the date of extraction.^{24,25} Identification of ITP patients from the SNIIR-AM has received ethical approval as part of the French Adult Primary Immune Thrombocytopenia: A Pharmacoepidemiological Study (FAITH), an ongoing cohort of all primary ITP adult patients persistently treated in France from 2009 to 2022. FAITH is registered in the European Post-Authorization Safety studies registry of the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (no. ENCEPP/SDPP/4574).²⁶ FAITH methodology has been awarded the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance study seal of approval. All ethical authorizations have been obtained (Institut des Données de Santé approval, no. 40, March 2012; Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés authorization, no. DE-2012-076, July 2012).

Selection process of incident ITP patients requiring health care

Incident ITP patients were identified among patients with hospitalization and/or LTD attribution for ITP. The selection process followed several steps. First, 2009 to 2011 data from patients with an LTD encoded as ITP (ICD-10 code D69.3) and/or ≥ 1 hospital stay with a main or related diagnosis encoded as D69.3 during this period were extracted from the SNIIR-AM.

Second, we dropped cases that may have been miscoded, that is, patients having an LTD or hospital diagnosis code starting with D69 but different from D69.3 (ITP), D69.6 (thrombocytopenia, unspecified), and D69.9 (hemorrhagic condition, unspecified) from study start (January 1, 2009) to 6 months after the occurrence of the first ITP code.

Third, we defined the date of diagnosis. For that purpose, we searched for out-hospital dispensing of ITP drugs (systemic steroids, dapsone, danazol, thrombopoietin receptor agonists, azathioprine, ciclosporin, mycophenolate)^{27,28} before the first LTD or hospital stay with the ITP code. Date of diagnosis was then defined as (1) the date of the first ITP drug dispensing if a patient had a persistent dispensing of ITP drugs before the first LTD or hospital stay with ITP code or (2) the first LTD or hospital stay with an ITP code. Persistent dispensing was defined as ≥ 3 consecutive dispensing within a 6-month period.

Last, we restricted the cohort to incident patients, excluding those with a date of diagnosis before July 1, 2009. Indeed, we could not assess whether a patient with a date of diagnosis during the first semester of 2009 was prevalent or incident, because we could not access data prior to January 1, 2009. We also excluded patients with a date of diagnosis after June 30, 2011, because we could not ascertain the absence of an erroneous D69 code during the semester following diagnosis. Therefore, the incident ITP cases included in this study occurred between July 1, 2009 and June 30, 2011, and the follow-up was ≥ 6 months for all cases.

Definitions

Adult patients were ≥ 18 years of age at the date of diagnosis. Secondary ITP patients were defined as patients having a new LTD code and/or hospital stay diagnosis code for a disease associated to ITP from the year before to the semester after the date of diagnosis (ICD-10 codes are detailed in Table 1). Evans syndrome was defined similarly, using the ICD-10 code D59.1 (auto-immune hemolytic disease). Persistent or chronic ITP was defined as an ITP LTD attribution, 2 hospital stays with ITP code ≥ 3 months apart, a continuous exposure to ITP drugs (including polyvalent intravenous immunoglobulins) for >3

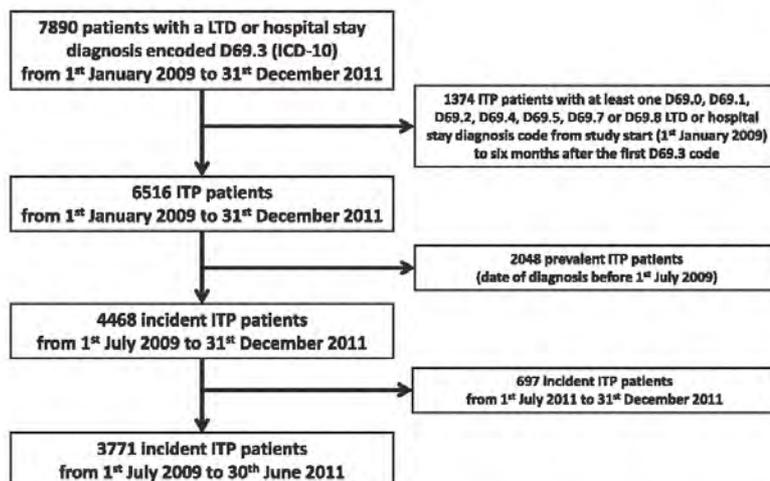


Figure 1. Flowchart illustrating patient selection. The date of diagnosis was refined for 478 patients who had ≥ 3 ITP drugs dispensed during a 6-month period before the first D69.3 code.

consecutive months, or exposure to rituximab or splenectomy. Because some patients entering remission during the persistent phase of the disease may have relapsed during the chronic phase after the end of follow-up, it was not possible to accurately distinguish patients in complete remission at the end of the persistency phase from those who entered the chronic phase of the disease. However, this concerns a very low proportion of patients in practice.²⁹

To assess severe bleedings at diagnosis, we assumed that all the patients with such severe bleeding were hospitalized. We searched the ICD-10 codes corresponding to gastrointestinal and CNS bleeding at first hospital stay for ITP, when its date corresponded to the date of diagnosis.

Statistical analyses

For incidence calculations, we used as the denominator the French population data edited by the Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques.³⁰ As there is no detailed data regarding ethnicity in France,³¹⁻³³ we compared incidence of ITP in mainland France to the incidence in overseas French departments (Reunion Island and French departments of America: Guadeloupe, Martinique, and French Guyana) where black and mixed-race population prevalence is high.^{34,37} The Afro-American population is the main ethnic group in the Caribbean (Guadeloupe and Martinique) departments.³⁵ We calculated overall incidence and its 95% confidence intervals (CIs), as well as incidence by age, gender, calendar months, and across the 22 mainland administrative regions. To detect variations of incidence across regions, we directly standardized incidence rates by age (by 10-year intervals) and gender characteristics of the entire French population and used the local indicators of spatial associations method.³⁸ We searched for a relation between age groups and severe bleeding using a linear regression model ($\alpha = 5\%$).

Results

Patient selection

Of 7890 patients with an LTD or hospital stay diagnosis code D69.3 from January 1, 2009 to December 31, 2011, we identified 3771 incident ITP cases requiring health care during a 2-year period (Figure 1); 2885 (76.5%) were adults.

Incidence

Overall ITP incidence was 2.92/100 000 person-years (95% CI: 2.83-3.01). It was higher in females (3.03/100 000 person-years, 95% CI: 2.90-3.16) than in males (2.77/100 000 person-years, 95% CI: 2.64-2.90). The incidence was 2.83/100 000 person-years in those <18 years of age (95% CI: 2.63-3.00) and 2.94/100 000

person-years in adults (95% CI: 2.84-3.05). A peak was observed in children aged 1 to 5 years, with the highest incidence in younger boys. A second peak was observed in adults >60 years of age, reaching 9/100 000 person-years (95% CI: 8.21-9.95) in men >75 years of age (Figure 2).

Incidence varied cyclically in the year, with a peak in January and a nadir in summer for both in adults and children (Figure 3). This finding was observed in all age groups except in the 0- to 1-year group (peak was in spring; supplemental Figure 1) and across regions (data not shown).

The incidence was higher in mainland France (2.93/100 000 person-years, 95% CI: 2.84-3.02) than in overseas French departments (1.45/100 000 person-years, 95% CI: 1.11-1.89). It was 1.14/100 000 person-years (95% CI: 0.72-1.79) in the Caribbean departments. Mean age at ITP onset was lower in the overseas departments in comparison with mainland France (median: 28 and 48 years, respectively; $P = .005$), whereas female gender (58.8% and 53.6%, respectively; $P = .5$) and frequency of severe bleeding at diagnosis (1.44% and 1.35%, respectively; $P = 1$) were similar.

Age- and gender-standardized incidence is mapped in Figure 4. There was no correlation with population density (data not shown). Local indicators of spatial associations analyses detected high

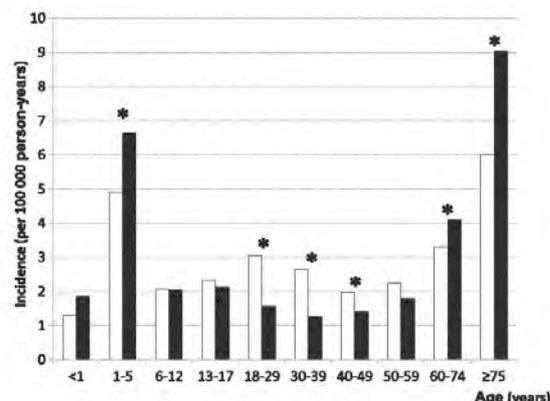


Figure 2. Incidence of ITP in France during the period from mid-2009 to mid-2011 by age and gender. Females, white bars; males, black bars. Stars indicate statistically significant differences among males and females ($\alpha = 5\%$).

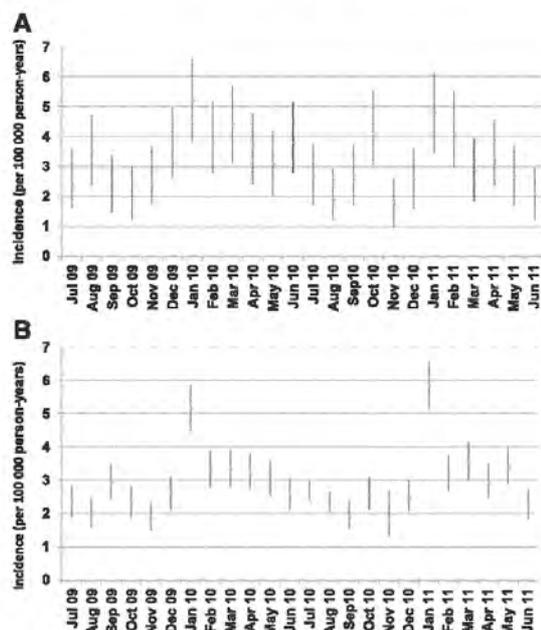


Figure 3. Variation of incidence of ITP in France during the period from mid-2009 to mid-2011 by calendar month. (A) Children <15 years of age and (B) adults ≥ 20 years of age.

incidence areas in west-northern France (centered by the Basse-Normandie and Pays de Loire regions) and low incidence areas in southern France (centered by the Midi-Pyrénées region) ($P < .05$).

Secondary ITP

Eighteen percent of adult incident ITP patients requiring health care had secondary ITP (Table 1). Cancers (mainly hematological) were most frequent. Malignant lymphoid disorders were observed in 5.9% of incident adult ITPs. Other causes were connective tissue diseases (2.5%, mainly systemic lupus erythematosus), myelodysplastic syndromes (2.3%), immune deficiencies (excluding HIV infection, 1.7%), HIV infection (0.9%), sarcoidosis (0.6%), antiphospholipid syndrome (0.3%), and HCV infection (0.2%). Adult secondary ITP patients were older than primary ITP patients (mean \pm standard deviation, 61.5 ± 18.8 vs 56.2 ± 22.0 years; $P < .0001$) and were predominantly males (48.4% vs 42.5%, $P = .01$), but they had a similar rate of severe bleeding at ITP onset (1.54% vs 1.61%, $P = .9$).

ITP was secondary in 2.4% of children cases. Causes were mainly primary immune deficiency, systemic lupus erythematosus, blood cancers, and HIV infection. Among children, secondary ITP patients were also older (median \pm interquartile range, 7 ± 11 vs 5 ± 10) and were more frequently female (56.5% vs 36.8%).

The frequency of secondary ITP increased with age (Figure 5).

Forty-seven adult patients (1.63%) and 9 children (1.1%) had Evans syndrome.

Persistent or chronic primary ITP patients

With a mean follow-up of 17.6 ± 6.8 months (range, 6-30 months), 1556 (66.7%) of incident primary adult ITPs became persistent or chronic. Fifty-two percent of adult patients had a marker of the disease (ITP hospital diagnosis, LTD, or exposure to any ITP

treatment) during the period M12 to M18 after the diagnosis and 47.8% in the M18 to M24 period. Among children, 276 (35.7%) incident primary ITP cases were persistent or chronic, with a mean follow-up of 17.9 ± 6.7 months (range, 6-30 months).

Major bleeding symptoms at diagnosis

Diagnosis date corresponded to a hospital stay for 2899 (76.9%) incident patients. Gastrointestinal bleeding at diagnosis was found in 1.45% of hospitalized patients at diagnosis and CNS bleeding at diagnosis was found in 0.48%. Therefore, 1.11% of all patients presented with gastrointestinal bleeding and 0.37% with CNS bleeding. There was a linear increasing relation between age and gastrointestinal bleeding among adults and between age and CNS bleeding in the whole population (Figure 6). Adults with severe bleeding at ITP onset were older (median age: 73 vs 60 years, $P = .01$). There was no statistically significant difference regarding gender (males, 52.2% vs 43.4%, $P = .2$) and exposure to antiplatelet or anticoagulant drugs (10.9% vs 10.6%, $P = 1$). Among children, severe bleeding rates decreased with age: 1.3% in prepubertal patients and 0.6% in those >12 years of age.

Bleeding at diagnosis resulted in 5 deaths: 1 due to CNS bleeding at 73 years of age and 4 due to gastrointestinal bleeding (age, 82-85 years).

Discussion

This study estimated the incidence of ITP necessitating health care at a nationwide scale with recent data (2009-2011). Including 3771 incident patients in 2 years, it confirmed the age and gender characteristics of the CPRD study that included 1145 patients over 16 years,⁵ and it allowed calculation of incidence rates according to calendar months and regions. The completeness of the database allowed assessment of rare events such as rare disease associations and severe bleeding risk at ITP onset.

We found an overall incidence of 2.9/100 000 person-years (95% CI: 2.8-3.0), which is within the range of previous studies.⁴ It is lower than in the CPRD study (3.9/100 000 person-years, 95% CI, 3.7-4.1).⁵ The CPRD is supplied by general practitioners and therefore every diagnosis of ITP is recorded even if it is mild and not requiring treatment. Our study identified only incident ITP patients requiring health care for ITP, ie, those generating health expenditures. Therefore, our method underestimated the overall ITP incidence. Incidence of pediatric ITP is more debated, ranging from 0.46 to 12.5/100 000 person-years in previous studies.⁴ Once again, our estimate in children was lower than in the CPRD study, probably due to the same discrepancy.⁶

The increased incidence among patients ≥ 60 years of age was first suggested by Frederiksen et al.³⁹ Schoonen et al refined these results in 2009, demonstrating the bimodal incidence with increased incidence among children and older patients.⁵ Our findings are fully in accordance with these data. The peak incidence in the patients 1 to 5 years of age has been previously suggested by the CPRD study and an international registry.^{6,40} We confirmed this finding by calculating incidences in the general population. We also confirmed the overall female predominance as well as male predominance in pediatric and older patients.^{5,41} In our study, the frequency of incident ITPs becoming persistent or chronic is also very close to experience- and smaller series-based findings for both adults and children.^{15,42,43} As previously said, we could not accurately measure the frequency of complete remission during the persistency phase before the chronic phase: in clinical practice, exposure to rituximab or splenectomy can

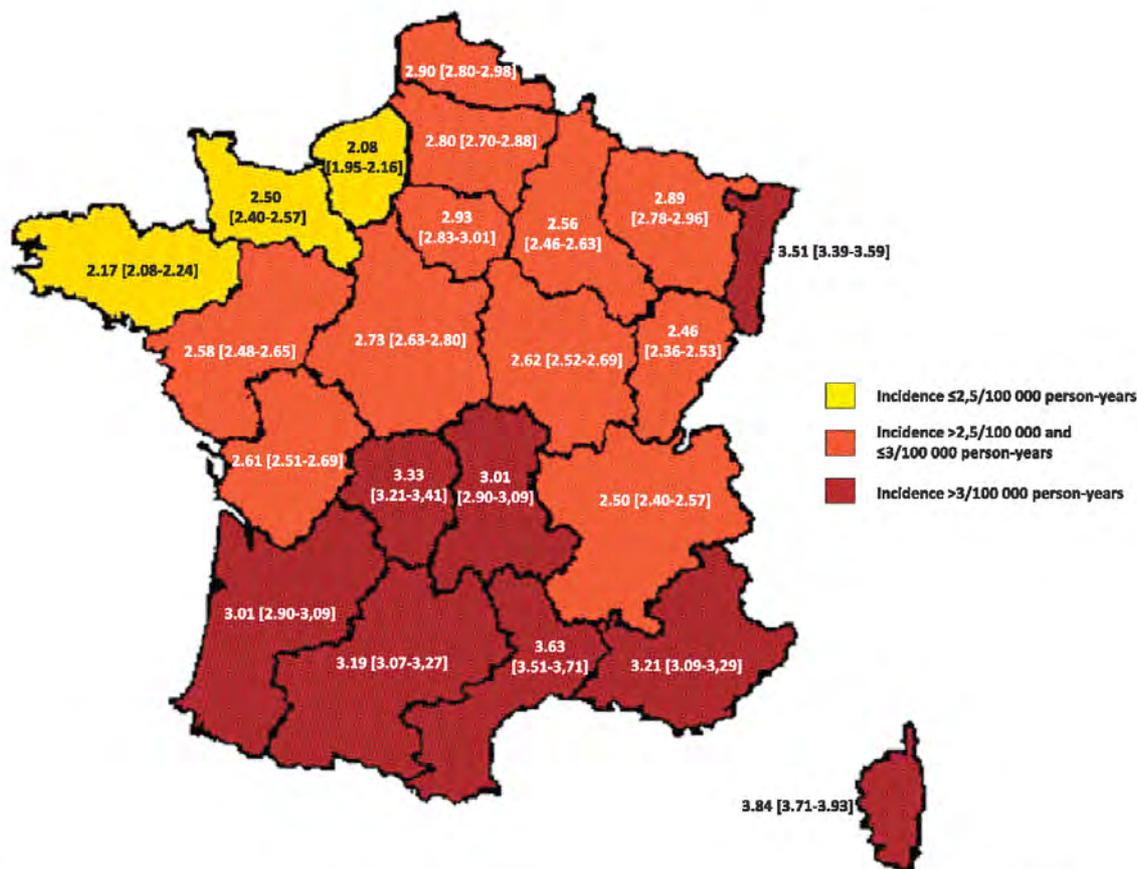


Figure 4. Age- and gender-standardized incidence of ITP across administrative regions in mainland France. Direct standardization was made by age (by 10-year intervals) and gender in the general population in France.

occur early in the course of the disease when patients have a poor response to corticosteroids and/or polyvalent immunoglobulins. Both treatments have long-lasting effects and lead to prolonged remissions, allowing drug withdrawal in many cases, but relapses are not rare after some months or years. One can speculate that some patients would have cured spontaneously if not treated by rituximab or splenectomy. Moreover, patients entering in remission during the persistent phase of the disease may have relapsed during the chronic phase after the end of follow-up, and therefore, we could not accurately identify persistent from chronic ITP patients. Our study identified an increased ITP incidence in winter. One pediatric multinational registry assessed the role of seasonality in ITP and found an increased incidence in summer.⁴⁰ Further studies are necessary to clarify this discrepancy. Our results add indirect argument to the role of viruses in ITP genesis. In children, two thirds of the patients experience flu-like fever during the weeks preceding ITP onset.^{8,44} The role of influenza virus has been suspected for a long time.⁴⁴ It could play a direct role in ITP pathogenesis by promoting antiplatelet-antibodies production and/or decreasing platelet production. Infection may also prompt the request for a blood cell count, leading to a fortuitous discovery of thrombocytopenia. The pathogenic role of influenza vaccine is also debated, particularly in older patients.⁴⁵⁻⁴⁸ Further studies are ongoing in our cohort to study the impact of influenza vaccination on the occurrence of ITP.

For the first time, we also describe a gradient of incidence in mainland France, independent from age, gender, and population density.

This suggests the role of unknown environmental factors in ITP pathogenesis. This should be confirmed by other studies across Europe using the same methodology. The lower incidence in overseas French departments (particularly Caribbean departments) compared with mainland France is a rough comparison among a dominant Afro-American and mixed-race population and an area with a dominant white population. It is unclear whether it is related to a different genetic background, to protective environmental factors, or to

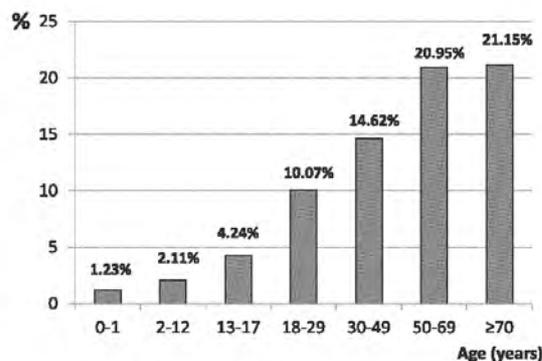


Figure 5. Percentages of secondary ITPs by age.

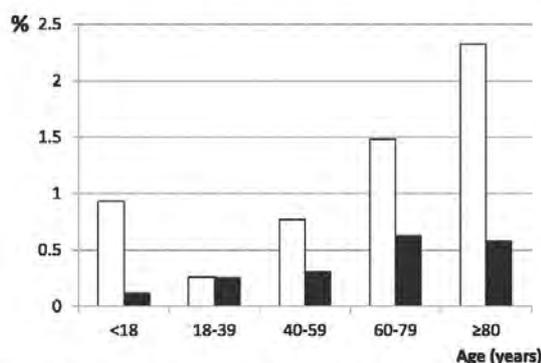


Figure 6. Percentages of incident ITP patients with gastrointestinal (white bars) and CNS (black bars) bleeding by age. Linear testing for an increasing relation between age and severe bleeding at diagnosis was significant for gastrointestinal bleeding among adults ($P = .003$) and for CNS bleeding in the whole population ($P = .02$).

differences in the health care organization. In 2005, Terrell et al reviewed 7 studies and concluded that there were racial disparities.⁹ In 2006, a retrospective age-adjusted prevalence study carried out in US nationwide Veteran Affairs hospitals did not find any difference between whites and African Americans.¹⁰

Secondary ITP accounted for 18% of adult cases. This is very close to the experience-based 20% estimate by Cines et al.⁸ Nevertheless, malignancies (except B-cell chronic lymphocytic leukemia, 2%) were excluded from this latter assessment, whereas they are associated with 10.9% of ITPs in our cohort. Frequency of HIV infection (1%) and Evans syndrome (2%) are consistent. In the CPRD study, 8.7% of ITP patients had secondary ITP, but the diagnosis search was not as extensive as in our study, with the authors focusing their search mainly in the semester before and the semester after ITP diagnosis.⁵ Both hematological and solid cancers were more frequent in our cohort (6.80% vs 3.4% and 4.1% vs 0.7%, respectively). We do not explain these discrepancies. In contrast, the frequency of association with systemic lupus erythematosus was found to be very close to our findings (1.3%), as well as HCV infection (0.2%) and antiphospholipid syndrome (0.4%).⁵ Interestingly, we found an unexpected association with myelodysplastic syndromes (2.32% of ITP cases), as well as an association with neglected diseases in the context of ITP such as sarcoidosis (0.6%).⁴⁹ However, ITP may have been misdiagnosed in some myelodysplastic syndrome patients, as this disease can be confused with ITP at an early stage.¹²

We found a very low risk of severe bleeding at diagnosis. As expected, it is lower in this population-based study than in the multinational registry including patients from reference centers, who may have a more severe disease.¹³ A higher risk of gastrointestinal bleeding was observed in children as previously suggested.¹³ We found a linear increase in the incidence of gastrointestinal bleeding among adults and of CNS bleeding in the whole cohort. The role of exposure to anticoagulant or antiaggregant in these events needs further investigation.¹⁴

The limitations of this study are inherent to all studies in administrative databases. We cannot rule out some misclassifications. However, we think that misclassification should not have concerned a significant proportion of patients. Indeed, (1) we dropped patients with probable erroneous codes (second step of the patient selection process); (2) 69.0% of incident patients received outpatient ITP drugs

after the date of diagnosis, which is in accordance with previous data⁵; and (3) ICD diagnosis codes to identify ITP patients have been previously assessed in other administrative databases with a good predictive positive value.^{50,51}

As quoted above, ITP incidence assessment among ethnic groups is quite difficult due to the lack of data in France.^{31,32} Because examination results are not recorded in the SNIIR-AM, we could not assess the role of some causes of secondary ITP such as *Helicobacter pylori* infection, and we could not check for cancer diagnosis accuracy through histological findings. We did not assess exposure to drugs known as ITP inducers, because of the impossibility to assess causality. However, drug-induced thrombocytopenia is a rare cause of ITP.⁸ Moreover, drug-induced thrombocytopenia generally does not become persistent or chronic.⁵² Therefore, we might have slightly underestimated the incidence of acute, but not that of chronic or persistent, ITP. Bleeding symptoms might have been omitted in hospital stays coding for some patients. That's why we restricted the study to severe bleedings necessitating active and costly treatments, which would therefore be mentioned. Last, as previously underscored, our study population was patients needing health care. These results cannot be generalized to the overall ITP population including untreated and never hospitalized patients, who are generally asymptomatic and/or have mild thrombocytopenia. Similarly, compared with the entire ITP population, the percentage of cases leading to persistency or chronicity and the frequency of severe bleeding at disease onset might be overestimated.

In conclusion, ITP requiring health care is a rare disease with an overall incidence of ~3/100 000 person-years in France, increasing up to 9/100 000 person-years in males >75 years of age and peaking in winter. Geographical variations and a north-south increasing gradient were seen in France. Diagnosis of malignancy before or within 6 months after ITP diagnosis is frequent (11%). Confusion or association with myelodysplastic syndromes underlines the need for bone marrow aspiration at diagnosis in older patients.

Acknowledgments

The authors thank Laurent Duchet and the Caisse Nationale de l'Assurance maladie des Travailleurs Salariés engineers who performed raw data extraction from the SNIIR-AM database.

Authorship

Contributions: G.M., M.L.-M., and L.S. designed the study and wrote the paper; G.M. and A.P. carried out the data management and statistical analyses; J.-L.M. and B.G. critically reviewed the manuscript; and all authors reviewed the manuscript and gave final approval.

Conflict-of-interest disclosure: The authors declare no competing financial interests.

Correspondence: Guillaume Moulis, INSERM UMR 1027, Pharmacoepidemiology Unit (team 6), 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France; e-mail: guillaume.moulis@univ-tlse3.fr.

References

- Rodeghiero F, Stasi R, Gemstheimer T, 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(11):2386-2393.
- Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2006;133(4):364-374.
- Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *Br J Haematol*. 2011;153(4):437-450.
- Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010;85(3):174-180.
- Schoonen WM, Kucera G, Coats J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2009;145(2):235-244.
- Yong M, Schoonen WM, Li L, et al. Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2010;149(6):855-864.
- Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR; Northern Region Haematology Group. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol*. 2003;122(6):966-974.
- Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009;113(26):6511-6521.
- Terrell DR, Johnson KK, Vesely SK, George JN. Is immune thrombocytopenic purpura less common among black Americans? *Blood*. 2005;105(3):1368-1369.
- Landgren O, Gridley G, Fears TR, Caporaso N. Immune thrombocytopenic purpura does not exhibit a disparity in prevalence between African American and White veterans. *Blood*. 2006;108(3):1111-1112.
- Youinou P, Pers J-C, Gerstwin ME, Shoenfeld Y. Geo-epidemiology and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2010;34(3):J163-J167.
- Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. *Eur J Haematol*. 2006;76(3):210-216.
- Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, et al; Intercontinental Cooperative ITP Study Group. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica*. 2011;96(12):1831-1837.
- Michel M, Rauzy OB, Thoraval FR, et al. Characteristics and outcome of immune thrombocytopenia in elderly: results from a single center case-controlled study. *Am J Hematol*. 2011;86(12):980-984.
- George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996;88(1):3-40.
- Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Méfière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2010;58(4):286-290.
- Fagot J-P, Blotière P-O, Ricordeau P, Weill A, Alla F, Allemand H. Does insulin glargine increase the risk of cancer compared with other basal insulins? A French nationwide cohort study based on national administrative databases. *Diabetes Care*. 2013;36(2):294-301.
- Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2012;55(7):1953-1962.
- Tuppin P, Cuetq A, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. [Alzheimer disease and other dementia in France: Identification, management and neuroleptic use (2007-2009)]. *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168(2):152-160.
- Tuppin P, Samson S, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. Seasonal influenza vaccination coverage in France during two influenza seasons (2007 and 2008) and during a context of pandemic influenza A(H1N1) in 2009. *Vaccine*. 2011;29(28):4632-4637.
- Tuppin P, Neumann A, Marjon E, et al. Implantation and patient profiles for pacemakers and cardioverter-defibrillators in France (2008-2009). *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104(5):332-342.
- Fagot J-P, Boutrelle A, Ricordeau P, Weill A, Allemand H. HPV vaccination in France: uptake, costs and issues for the National Health Insurance. *Vaccine*. 2011;29(19):3610-3616.
- Weill A, Païta M, Tuppin P, et al. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(12):1256-1262.
- Arrêté du 11 juillet 2012 relatif à la mise en œuvre du système national d'information interrégimes de l'assurance maladie. *J Officiel République Française*. 2012;0171:texte10.
- Arrêté du 19 juillet 2013 relatif à la mise en œuvre du Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie. *J Officiel République Française*. 2013;0187:texte 3.
- European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. Studies database. Available at: <http://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>. Accessed January 9, 2014.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-186.
- Neuner C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-4207.
- Michel M. Immune thrombocytopenia nomenclature, consensus reports, and guidelines: what are the consequences for daily practice and clinical research? *Semin Hematol*. 2013;50(Suppl 1):S50-S54.
- Institut National des Statistiques et des Etudes Economiques. Population: estimations de population: Pyramide des âges régionales et départementales. Available at: <http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/donnees-detaillees/estim-pop/pyramide/pyramide.htm>. Accessed January 13, 2014.
- Monso O, de Saint Paul T. L'origine géographique des individus dans les recensements de la population en France. *Courrier Stat*. 2006;5(117-119):33-42.
- Simon P. Statistiques ethniques et protection des données dans les pays du Conseil de l'Europe. Rapport à la Commission européenne contre le racisme et l'intolérance. Available at: http://www.coe.int/t/dghl/monitoring/ecri/activities/themes/Statistiques_ethniques_etprotection_donnees_fr.pdf. Accessed January 13, 2014.
- Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Population: estimations de population: pyramide des âges régionales et départementales. Immigrés et descendants d'immigrés en France 2012. Available at: <http://www.insee.fr/fr/publications-et-services/sommaire.asp?codesage=IMMFRA12>. Accessed January 13, 2014.
- Beauchemin C, Hamel C, Simon P. Trajectoires et Origines. Enquête sur la diversité des populations en France. Documents de Travail de l'Institut National d'Etudes Démographiques. Available at: http://www.ined.fr/fichier/t_publication/1516/publi_pdf1_dt168_teo.pdf. Accessed January 13, 2014.
- Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Population: estimations de population: Guadeloupe: diagnostic, trajectoires et enjeux 2010. Available at: http://www.insee.fr/fr/insee_regions/guadeloupe/themes/etudes_detaillees/diag971/diag971_04.pdf. Accessed January 13, 2014.
- Préfecture de la région Guyane. La Guyane, une mosaïque de peuples. Available at: http://www.guyane.pref.gouv.fr/la_guyane-une-mosaïque-de-peuples. Accessed January 13, 2014.
- Préfecture de la Réunion. La Réunion, sa population. Available at: <http://www.reunion.pref.gouv.fr/spip.php?article217>. Accessed January 13, 2014.
- Ancelin L. Local indicators of spatial association—LISA. *Geogr Anal*. 1995;27(2):93-115.
- Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. 1999;94(3):909-913.
- Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR; Intercontinental Childhood ITP Study Group. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet*. 2001;358(9299):2122-2125.
- Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, Vesely SK, Segal JB, George JN. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *Am J Hematol*. 2012;87(9):848-852.
- Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*. 1995;98(5):436-442.
- Sailer T, Lechner K, Panzer S, Kyrle PA, Pabinger J. The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Haematologica*. 2006;91(8):1041-1045.
- Rand ML, Wright JF. Virus-associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci*. 1998;19(3):253-259.
- Moulis G, Sommet A, Sailer L, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL; French Association Of Regional Pharmacovigilance Centers. Drug-induced immune thrombocytopenia: a descriptive survey in the French Pharmacovigilance database. *Platelets*. 2012;23(6):490-494.
- Garbe E, Andersohn F, Brönder E, et al. Drug-induced immune thrombocytopenia: results from the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):821-832.
- Grimaldi Bensouda L, Michel M, Aubrun E, et al; PGRx Immune Thrombocytopenia Study Group. A case-control study to assess the risk of immune thrombocytopenia associated with vaccines. *Blood*. 2012;120(25):4938-4944.

48. Isai A, Durand J, Le Meur S, Hidalgo-Simon A, Kurz X. Autoimmune disorders after immunisation with Influenza A/H1N1 vaccines with and without adjuvant: EudraVigilance data and literature review. *Vaccine*. 2012;30(49):7123-7129.
49. Mahévas M, Chiche L, Uzunhan Y, et al. Association of sarcoidosis and immune thrombocytopenia: presentation and outcome in a series of 20 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(4):269-278.
50. Segal JB, Powe NR. Accuracy of identification of patients with immune thrombocytopenic purpura through administrative records: a data validation study. *Am J Hematol*. 2004;75(1):12-17.
51. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. Determining a definite diagnosis of primary immune thrombocytopenia by medical record review. *Am J Hematol*. 2012; 87(9):843-847.
52. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2009; 2009:153-158.

SUPPLEMENTAL DATA: Appendix and Figure S1

Appendix. Data source of the population: the SNIIR-AM

Data source is the *Système National d'Information Inter-Regimes de l'Assurance Maladie* (SNIIR-AM) that is the unique database of the French National Health Insurance System. It is handled by the *Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés* (CNAMTS) that is the organization in charge of health care reimbursement. It collects demographic and health expenditure reimbursements data of the entire French population (65,586 million inhabitants in January 2013). These data are individualized, anonymous, exhaustive, and linkable for a given patient. Therefore, the SNIIR-AM has been used since the mid-2000s to conduct large pharmacoepidemiological post-authorization studies. Briefly, it is constituted by several datamarts colligating prospectively for each patient the following data:

- In the administrative datamart: age, gender, department and town of residence, vital status (date of death if applicable), and insurance system.
- In the costly long-term disease (*Affections de Longue Durée*, abbreviated ALD) datamart: ALD list. ALD allows full reimbursement of every health care related to that disease. They are encoded with the International Classification of Diseases, version 10 (ICD-10) (World Health Organization. International Classification of Diseases. <http://www.who.int/classifications/icd/en>. Dates of start and dates of end are recorded. Occupational diseases are also recorded in this datamart.
- In the out-hospital drug reimbursement datamart: this datamart contains the date of dispensing, the drug name and the dosage form encoded with the *Code InterPharmaceutique* classification (Club InterPharmaceutique. <http://www.ucdcip.org>), the

quantity (number of boxes) dispensed. Prescribed dose and indication are not available. Over-the-counter dispensed drugs are not recorded because there are not reimbursed.

- In the out-hospital procedure datamart: dates of medical and paramedical procedures, names of procedures encoded with the *Classification Commune des Actes Médicaux* (Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports. Classification Commune des Actes Médicaux; 2007. <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/bo0703.pdf>).

- In the out-hospital biology datamart: it contains the date of sampling, names of dosage performed encoded with the *Nomenclature des Actes de Biologie Médicale* (Nomenclature des Actes de Biologie Médicale. <http://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/index.php>). Results of lab tests are not recorded.

- In the hospitalization datamart, called the *Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations* (PMSI): this datamart contains data of all hospital stays in public and private hospitals. Data are: entry and discharge dates, age at entry date, identification hospital code, whether the patient was admitted to intensive care unit, diagnoses (for each stay: one primary diagnosis, one related diagnosis and all the associated diagnoses) encoded with the ICD-10, expensive drugs (names and dosage) dispensed during the stay encoded with the *Unités Commune de Dispensation* (UCD) classification (Club InterPharmaceutique. <http://www.ucdcip.org>) with the quantity (number of boxes) delivered. All medical or surgical procedures and interventions are also encoded using the *Classification Commune des Actes Médicaux* (Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports. Classification Commune des Actes Médicaux; 2007. <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/bo0703.pdf>).

- Sick-leave datamart with dates of start and of end.

- All these information are linked thanks to the patient identification number (*Numéro d'Inscription au Répertoire*, abbreviated NIR) which is the unique number

identifying a given adult patient. Children of a given adult patient have the same NIR than the adult parent who gives them the right to benefit from the national Health Insurance System.

According to French law, available data in the current database are those of the current year and of the three previous years (Arrêté du 11 juillet 2012 relatif à la mise en œuvre du système national d'information interrégimes de l'assurance maladie. *Journal Officiel de la République Française* 2012. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026221180&dateTexte=&categorieLien=id>; Arrêté du 19 juillet 2013 relatif à la mise en œuvre du Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie. *Journal Officiel de la République Française* 2013. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027830713>).

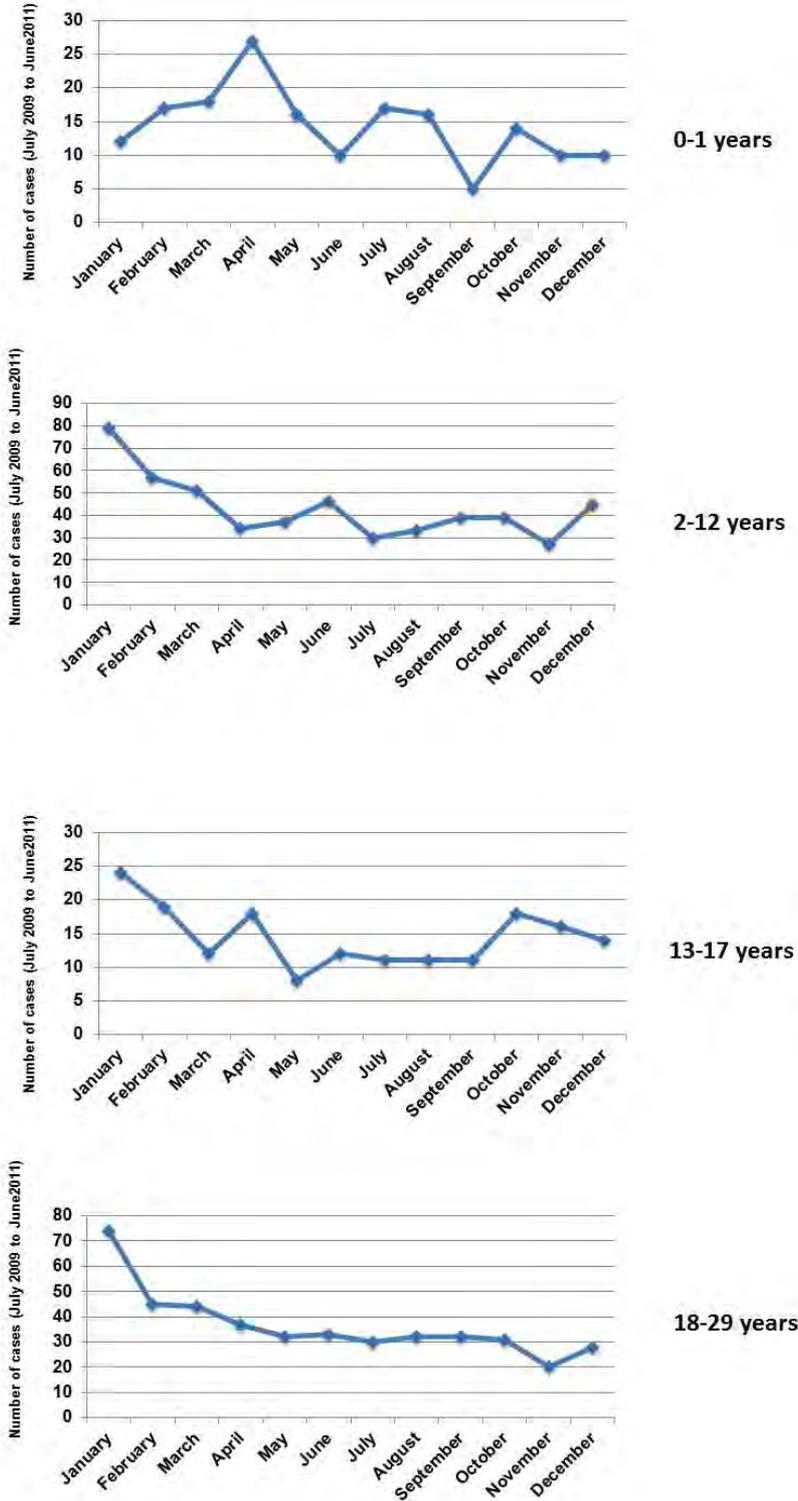
Data extraction for the French Adult primary Immune Thrombocytopenia: a pharmacoepidemiological study (FAITH)

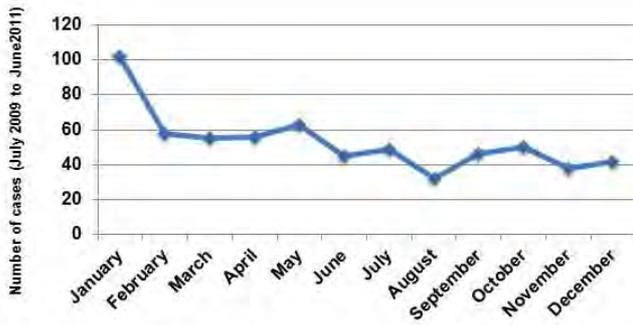
In end 2012, the CNAMTS computer engineers extracted the data for all patients encoded for an ALD or a hospital stay with the ICD-10 code related to ITP (D69.3) from the 1st January 2009 to the 31st December 2011. These data were delivered in 2013 on a CD-ROM support to our research unit. Annual extractions until 2022 are foreseen using the same process, along with extraction of data regarding the patients included in the cohort the previous years.

All the data recorded in the SNIIR-AM datamarts for these patients are delivered, except patients' NIR. As a result, delivered data are made fully anonym. Patient linkage through datamarts is performed thanks to a study number attributed by the CNAMTS computer engineers, which has been elaborated for a given patient based on its NIR, its year of birth and its gender. As a result, these study numbers differentiate children from their

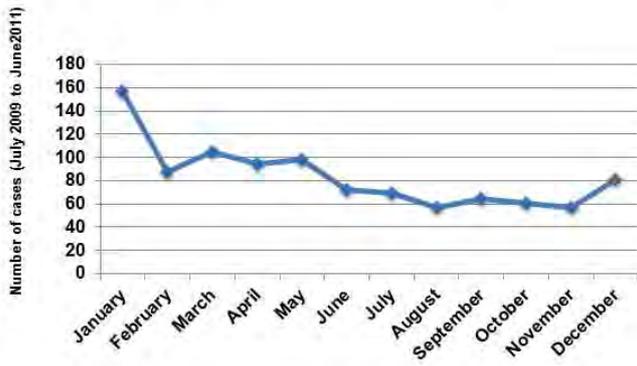
parents. Twin children are differentiated thanks to another variable encoding the twinning rank.

Figure S1. Monthly incidence of ITP by age groups.

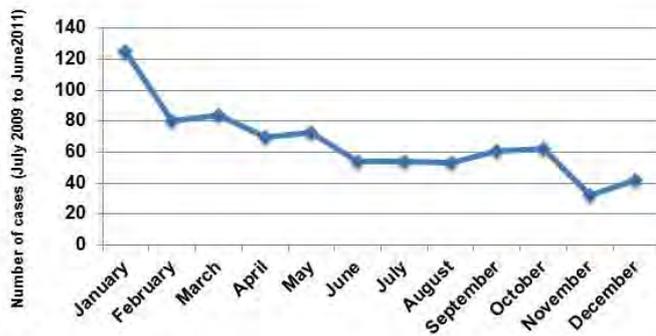




30-49 years



50-74 years



≥75 years

4.2. Evaluer l'exposition aux traitements de la TI en vie réelle chez l'adulte

4.2.1. Evaluer l'exposition initiale aux traitements de la TI de l'adulte

4.2.1.1. Points de Méthodes

- Schéma d'étude : étude de cohorte
- Population :
 - Source : les 117 patients de la cohorte CARMEN entre le 1^{er} juin 2013 et le 31 décembre 2014
 - Restriction aux patients ayant reçu un traitement dans la semaine suivant le diagnostic
- Analyses :
 - Analyses descriptives
 - Facteurs associés à l'exposition à la méthylprednisolone par voie intraveineuse, et aux IgIV : régression logistique univariée puis multivariée (procédure pas-à-pas descendante). Seuil α de 25% en analyses univariées pour inclusion dans le modèle multivarié (âge forcé). Seuil α de 5% dans le modèle multivarié.

4.2.1.2. Résultats

4.2.1.2.1. Sélection de la population

- 68 patients ont été exposés à au moins un traitement de la TI durant la semaine suivant le diagnostic. Un patient a été exclu car il s'agissait d'un test de réponse aux corticoïdes.

4.2.1.2.2. Description de la population

- Caractéristiques démographiques :
 - Âge médian : 68 ans (extrêmes : 18 ; 92)
 - Genre masculin : n=33 (49,25%)
 - Score de Charlson médian : 1 (extrêmes : 0-7)

- Score de Charlson ≥ 1 : 37 (55,2%)
- Caractéristiques de la maladie :
 - TI secondaires : 19 (28,3%), voir tableau 14
 - Numération plaquettaire médiane : 6 G/L (extrêmes : 1-77)
 - Numération plaquettaire ≤ 10 GL : 44 (65,7%) patients
 - Score hémorragique médian : 6 (extrêmes : 0-35)
 - Score hémorragique > 8 : 11 (16,4%) patients

Tableau 14. Causes de TI secondaire chez les patients inclus dans la cohorte CARMEN entre le 1^{er} juin 2013 et le 31 décembre 2014 et traités pour la TI dans la semaine suivant le diagnostic.

Cause de TI secondaire	n
<i>Connectivite</i>	6
Syndrome de Sjögren	4
Lupus érythémateux disséminé	2
Rectocolite hémorragique	1
<i>Syndrome d'Evans</i>	5*
<i>Syndrome myélodysplasique</i>	4**
<i>Néoplasie révélée au décours de la TI</i>	4
Lymphome B diffus à grande cellules	1
Adénocarcinome prostatique	1
Mélanome	1
Carcinome sarcomatoïde	1
<i>Infection</i>	4
CMV	2
VHC	2

* Sur les cinq syndromes d'Evans, un était associé à un syndrome de Sjögren, un à un lupus érythémateux disséminé, un à une infection à VHC, et un à une cytopénie réfractaire multilignée et au carcinome sarcomatoïde.

** Les quatre syndromes myélodysplasiques étaient deux cytopénie réfractaires multilignées et deux cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée. Aucun n'avait d'indication à un traitement spécifique de myélodysplasie. Il s'agissait bien de TI satellites des syndromes myélodysplasiques, avec de numérations plaquettaires < 10 G/L au diagnostic et une réponse aux corticoïdes (+ IgIV dans 3 cas).

4.2.1.2.2. Exposition aux traitements de la TI dans la semaine suivant le diagnostic

- Les expositions se répartissaient comme suit :
 - Corticoïdes : 66 (98,5%) patients, dont 21 (31,3%) exposés initialement à de la méthylprednisolone par voie intraveineuse
 - IgIV : 29 (43,3%) patients
 - Transfusions plaquettaires : 8 (11,9%) patients
 - Romiplostim : 2 (3,0%) patients
 - Rituximab : 1 (1,5%) patient
- La dose de méthylprednisolone médiane était de 1,29 mg/kg/jour (extrêmes : 0,63-4,81)
- La dose de prednisone ou de prednisolone médiane était de 0,99 mg/kg/jour (intervalle interquartile : 0,12 ; extrêmes : 0,31-2,00). Un seul patient avait une posologie <0,8 mg/kg/jour, et seuls deux patients avaient une posologie ≥1,5 mg/kg/jour.
- Utilisation des IgIV en fonction du score hémorragique : Tableau 15

Tableau 15. Utilisation des IgIV en fonction du score hémorragique.

Score hémorragique	Patients exposés aux IgIV (n)	Patients non exposés aux IgIV (n)
≤ 8*	20 (29, 85%)	36 (53, 73%)
> 8	9(13,41%)	2(2,99%)

*Parmi les 20 patients exposés aux IgIV et ayant un score hémorragique ≤ 8, le score hémorragique médian était de 6,5 (extrêmes : 1-8). Huit patients avaient un score hémorragique égal à 8.

- Utilisation des transfusions plaquettaires : en cas de saignement actif ou de suspicion de participation centrale et numération plaquettaire <20 G/L dans tous les cas.
- Utilisation du rituximab et du romiplostim : en cas d'échec des corticoïdes ± IgIV avec saignement persistant et numération plaquettaire <30 G/L.

4.2.1.2.3. Facteurs associés à l'exposition à la méthylprednisolone par voie intraveineuse

- En analyse multivariée, il s'agissait du caractère secondaire de la TI et d'un score hémorragique >8 (Tableau 16)

Tableau 16. Facteurs associés à l'exposition à la méthylprednisolone par voie intraveineuse.

Variables	Analyses univariées		Analyse multivariée	
	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p
Age ≥65 ans	0,63 [0,22-1,78]	0,38	-	-
Genre masculin	1,20 [0,43-3,37]	0,73	-	-
Score de Charlson ≥1	2,00 [0,68-5,86]	0,21	-	-
TI secondaire	5,22 [1,66-16,44]	0,005	5,91 [1,78-19,71]	0,004
Score hémorragique >8	3,28 [0,87-12,35]	0,08	4,09 [0,96-17,35]	0,06
Numération plaquettaire ≤10	2,99 [0,89-10,31]	0,08	-	-

4.2.1.2.4. Facteurs associés à l'exposition aux IgIV

- En analyse multivariée, il s'agissait d'un score hémorragique >8 et d'une numération plaquettaire ≤10 G/L (Tableau 17)

Tableau 17. Facteurs associés à l'exposition aux IgIV.

Variables	Analyses univariées		Analyse multivariée	
	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p
Age ≥65 ans	1,07 [0,41-2,82]	0,89	-	-
Genre masculin	0,44 [0,16-1,19]	0,11	-	-
Score de Charlson ≥1	0,78 [0,29-2,06]	0,61	-	-
TI secondaire	2,29 [0,78-6,76]	0,13	-	-
Score hémorragique >8	8,10 [1,59-41,20]	0,01	7,30 [1,36-32,27]	0,02
Numération plaquettaire ≤10	4,32 [1,36-13,71]	0,01	3,95 [1,77-13,29]	0,03

4.2.1.3. Principales limites

- Absence d'estimation d'exhaustivité des inclusions à ce jour sur le territoire
- La mise en place du registre CARMEN a pu influencer les pratiques en sensibilisant les praticiens aux recommandations de la Haute Autorité de Santé.²

4.2.1.4. Ce que cette étude apporte

- Cette étude a permis d'évaluer en vie réelle le suivi des recommandations quant au mode d'administration des corticoïdes et l'exposition aux IgIV
 - Les posologies initiales de corticoïdes sont bien respectées.
 - Près d'un tiers des patients ont été exposés à de la méthylprednisolone par voie intraveineuse, surtout en cas de TI secondaire ou de score hémorragique élevé ; cependant le pronostic vital n'était engagé que pour deux patients (seule indication selon les recommandations françaises).²
 - Le principal facteur d'exposition aux IgIV est bien un score hémorragique >8. Cependant, près de 30% des patients ont reçu des IgIV en addition aux corticoïdes alors qu'ils avaient un score hémorragique ≤8, soit inférieur au score recommandé pour leur prescription.

4.2.2. Evaluer l'exposition aux traitements non corticoïdes de la TI en vie réelle chez l'adulte atteint de TI primaire avant la phase de chronicité

4.2.2.1. Points de Méthodes

- Schéma d'étude : étude de cohorte
- Population :
 - Source de données : SNIIRAM, extraction 2009-2011
 - Population : patients dans la cohorte FAITH proprement dite (adultes incidents atteints de TI primaire et traités de façon persistante) entre le 1^{er} juillet 2009 et le 30 juin 2011, n=1106
 - Identification : algorithme de FAITH, étapes 1 à 6
 - Restriction à la population des patients exposés à au moins un traitement non corticoïde dans l'année suivant le diagnostic
- Exposition aux traitements de deuxième ligne (différents des corticoïdes) dans l'année suivant le diagnostic (avant la phase de chronicité) :
 - Défini par au moins une exposition, sauf pour les IgIV (au moins 3 expositions mensuelles consécutives pour considérer que les IgIV sont bien utilisées comme traitement de fond et non ponctuellement face à une hémorragie grave)
- Facteurs associés à l'utilisation en deuxième ligne du rituximab et des autres traitements non corticoïdes en comparaison avec la splénectomie.

- Régression multinomiale
- Covariables : âge, genre, présence de saignement grave au diagnostic, durée de la maladie avant le premier traitement non corticoïde, score de comorbidité de Charlson^{94,257}

4.2.2.2. Résultats clés

- 443 patients exposés à au moins un traitement non corticoïde dans l'année suivant le diagnostic
- Les traitements utilisés chez plus de 10% d'entre eux étaient : le rituximab (57,8%), la splénectomie (22,1%), les AR-TPO (16,8%), les IgIV (15,0%), le danazol (14,4%) et la dapsons (10,8%).
- Les traitements de deuxième ligne étaient : le rituximab (45,4%), les IgIV (12,0%), la splénectomie (11,3%), le danazol (10,1%), la dapsons (7,9%) et les AR-TPO (6,3%).
- Le rituximab était le traitement non-corticoïde le plus utilisé globalement et en deuxième ligne à la fois chez les patients de moins de 65 ans que chez ceux de 65 ans et plus.
- Chez les patients de 65 ans (en comparaison avec les patients âgés de moins de 65 ans), la splénectomie était utilisée moins souvent en deuxième ligne, alors que la dapsons et les AR-TPO étaient plus souvent utilisés en deuxième ligne.
- En analyse multivariée, le seul facteur associé à l'exposition au rituximab ou aux autres traitements non corticoïdes en deuxième ligne plutôt qu'à la splénectomie était un âge de 65 ans et plus.

4.2.2.3. Principales limites

- Sélection de la population :
 - Absence de validation de l'algorithme d'identification des patients. Par rapport à la première étude identifiant toutes les TI incidentes, ce risque est minoré pour la cohorte FAITH car l'identification repose à la fois sur des codes diagnostiques et des expositions à des médicaments traceurs.
- Mesure de l'exposition :
 - Impossibilité de mesurer l'exposition intra-hospitalière à des médicaments de la TI non onéreux. Cependant, il est rare que ces médicaments, en cas d'initiation durant une hospitalisation, ne soient pas prescrits à la sortie d'hospitalisation et ne soient donc pas délivrés en pharmacie de ville
 - Dispensation n'est pas strictement synonyme d'exposition.

4.2.2.4. Ce que cette étude apporte

- Le rituximab était le traitement le plus utilisé avant la chronicité et en deuxième ligne quel que soit le groupe d'âge
- Les AR-TPO étaient le plus souvent utilisées dans le respect de leur AMM
- Les IgIV, utilisées de façon persistante, étaient le deuxième traitement de fond le plus utilisé en deuxième ligne.
- L'âge jeune, et non l'absence de comorbidités, étaient le facteur associé au choix de splénectomie en deuxième ligne.

4.2.2.5. Article

Voir pages suivantes l'article : Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Sailer 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.



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



Guillaume Moulis^{a,b,c,*}, Maryse Lapeyre-Mestre^{b,c,d}, Jean-Louis Montastruc^{b,c,d,e}, Laurent Sailler^{a,b,c}

^a Service de Médecine Interne, CHU de Toulouse, F-31000, France

^b Université de Toulouse III, UMR1027, Toulouse F-31000, France

^c Inserm, UMR1027, Toulouse F-31000, France

^d Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, CHU de Toulouse, F-31000, France

^e Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacopépidémiologie et d'Informations sur le Médicament, CHU de Toulouse, F-31000, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 1 October 2014

Accepted 9 October 2014

Available online 16 October 2014

Keywords:

Immune thrombocytopenia

Splenectomy

Rituximab

Thrombopoietin receptor agonist

Pharmacopépidémiologie

ABSTRACT

The objective of this study was to describe the exposure to non-corticosteroid treatments in adult primary immune thrombocytopenia (ITP) patients before the chronic phase at a nationwide level.

Study population is derived from the 2009–2011 cohort of the French Adult Immune Thrombocytopenia: a French pharmacoepidemiological study (FAITH, no. ENCEPP 4574). The FAITH cohort includes all incident and persistent or chronic adult primary ITP patients treated in France. It was built through the nationwide French health insurance database, called SNIIRAM. For the present study, we included FAITH patients who were followed by at least 12 months and who had at least one exposure to a non-corticosteroid treatment before the ITP chronic phase. Exposure to non-corticosteroid treatments was searched through in- and out-hospital dispensing. Predictors of the choice among first-line non-corticosteroid treatments (rituximab, splenectomy or other drugs) were studied using a multinomial regression.

The study population included 443 patients. Non-corticosteroid treatments used in more than 10% of the patients at any time before the chronic phase were: rituximab (57.8%), splenectomy (22.1%), TPO-RAs (16.8%), repeated intravenous immunoglobulin (IVIg) courses (15.0%), danazol (14.4%) and dapsone (10.8%). Rituximab was the most used first-line non-corticosteroid treatment (45.4%). TPO-RAs and dapsone were more frequently used after 65 years of age (respectively, 24.8% versus 12.8%, $p = 0.01$ and 17.6% versus 7.2%, $p = 0.0008$), unlike splenectomy (16.4% versus 25.2%, $p = 0.03$). Age over 65 years was the sole independent predictor of first-line non-corticosteroid treatment choice.

In conclusion, rituximab was the leading non-corticosteroid treatment used before the chronic phase. TPO-RAs were mainly used in accordance with their labeling. IVIGs were consistently used as a chronic non-corticosteroid treatment.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Immune thrombocytopenia (ITP) is a rare autoimmune disorder due to humoral and cell-mediated immune response directed against platelets and megakaryocytes [1,2]. First-line treatment of ITP is based on corticosteroids [3,4]. In adults, ITP becomes persistent in 70% of the cases [5]. Persistence phase is defined by a disease duration of more than 3 months and less than 12 months. Later, ITP is said to be chronic [6]. In face to persistent ITP, non-corticosteroid treatments are often prescribed. Such treatments may also be employed earlier in the disease

course in case of contra-indication to corticosteroid or face to a resistant disease. Guidelines differ regarding the treatments that should be used before the chronic phase. The 2011 American Society of Hematology guidelines recommended splenectomy, and rituximab or thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs) as an alternative to splenectomy if contraindicated or not wished by the patient [4]. In contrast, an international consensus published in 2010 indicated as possible most available non-corticosteroid treatments without any grading. These include splenectomy, rituximab, TPO-RAs, danazol, dapsone or immunosuppressants such as azathioprine, mycophenolate or ciclosporin [3]. Intravenous polyvalent immunoglobulins (IVIg) are recommended in face to severe bleeding in addition to corticosteroids, but not as chronic treatment [3,4].

However, no population-based study was interested in assessing non-corticosteroid treatment exposure in real-life practice. The aim of this study was to describe the exposure to non-corticosteroid

* Corresponding author at: Service de Médecine Interne, salle Le Tallec, CHU Toulouse-Purpan, Place du Docteur Baylac, TSA 40031, 31059 Toulouse cedex, France. Tel.: +33 561779678; fax: +33 561778058.

E-mail address: guillaume.moulis@univ-tlse3.fr (G. Moulis).

treatments in adult primary ITP patients before the chronic phase at a nationwide level in France.

2. Methods

2.1. Study population

Study population is the French Adult Immune Thrombocytopenia: a French pharmacoepidemiological study (FAITH) cohort. This study is part of post-authorization surveys of the European Network Centers for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) coordinated by the European Medicine Agency (study no. 4574). Full protocol of the FAITH study has been described elsewhere [7]. Briefly, the source of data is the French Health Insurance Database, called *Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie* (SNIIRAM). This database contains individualized, anonymous and linkable data. These data are prospectively recorded for every patient benefitting from health care in France, thus virtually covering the entire French population (65 million inhabitants). They include data regarding demographics, disabling diseases allowing full expenditure reimbursement, hospitalizations (with diagnoses encoded with the International Classification of Diseases, version 10 – ICD-10, procedures and costly drugs that were dispensed), out-hospital procedures and drug dispensing [8]. We extracted from the 2009–2011 SNIIRAM data those corresponding to all patients with at least one ITP code as a disabling disease or during hospital stays (D69.3 code of the ICD-10). We then excluded patients with a hospitalization or disabling disease diagnosis code starting by D69 and exclusive of ITP (D69.0, D69.1, D69.2, D69.4, D69.5, D69.7 and D69.8) during the year before and the semester after the date of first ITP code. To identify the date of diagnosis, we searched for out-hospital dispensing of ITP drugs (corticosteroids, dapsone, danazol, TPO-RAs or other immunosuppressants) before the first disabling disease or hospital stay with ITP code. Date of diagnosis was then defined as: i) the date of first ITP drug dispensing if a patient had at least 3 dispensing of ITP drugs during a sliding period of 6 months before the first LTD or hospital stay with ITP code, or ii) the first LTD or hospital stay with ITP code otherwise. We then restricted the cohort to incident patients (with no diagnosis code nor ITP treatment exposure during the first six months of the study) [7,9] and then to adults at the date of diagnosis and to primary ITP cases (no hospital or disabling disease diagnosis code for a disease associated with ITP during the year before and the semester after the estimated date of diagnosis). Lastly, we selected the persistently treated patients, corresponding to the FAITH cohort [7]. Persistent treatment was defined by an exposure to ITP drugs (corticosteroids, IVIGs, dapsone, danazol, TPO-RAs, hydroxychloroquine or other immunosuppressants) exceeding three consecutive months or exposure to rituximab or splenectomy.

For the present study, we restricted the 2009–2011 FAITH cohort to the patients followed by at least 12 months and exposed to at least one non-corticosteroid treatment to assess the respective treatment exposures before the chronic phase.

2.2. Patients' characteristics

Age, gender and disease duration were described. We searched for the presence of severe bleedings (defined as central nervous system or gastro-intestinal bleedings) as well as mucosal or internal bleeding using ICD-10 codes during hospitalization at ITP onset for patients hospitalized at diagnosis [9]. Central nervous system or gastro-intestinal bleedings require specific and costly health care and therefore the related hospital stays should be accurately encoded. We calculated the Charlson's comorbidity score [10] at diagnosis thanks to a method validated in the SNIIRAM. This method identifies comorbidities through disabling diseases and hospitalization diagnosis codes, as well as the reimbursement of some specific drugs (e.g. anti-diabetic to identify diabetes mellitus patients) [11].

2.3. Treatment exposure

We searched exposure to non-corticosteroid treatments during the year after the date of diagnosis through out-hospital dispensing and through hospital stays for splenectomy, rituximab and IVIGs. A single dispensing was sufficient to define an exposure, except for IVIGs. Indeed, at least three monthly IVIG dispensing were mandatory to define persistent exposure to IVIGs, in order to exclude prescriptions for acute serious bleeding [12].

2.4. Statistical analyses

We detailed the main characteristics of patients and their exposure to non-corticosteroid treatments by age groups, either below 65 years of age (younger group) or above 65 years of age (older group). Comparisons between age groups used the t-test or the Wilcoxon–Mann–Whitney test for quantitative variables, and the χ^2 test or the Fisher test for qualitative ones.

We then performed a multinomial regression analysis to assess the link between several covariates and exposure to three first-line non-corticosteroid treatment categories: splenectomy, rituximab or other drugs, splenectomy being the reference group. Covariates were age at diagnosis (≥ 65 years vs. < 65 years), gender, mucosal or internal bleeding at ITP onset, disease duration before the first non-corticosteroid treatments (< 3 months vs. ≥ 3 months) and SNIIRAM-Charlson's comorbidity score (≥ 1 vs. 0). Variables associated with the outcome at the threshold of 25% in univariate analyses were included in the multivariate model (backward procedure, $\alpha = 5\%$). Analyses were carried out with the SAS 9.4™ software (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

3. Results

3.1. Patients

The FAITH cohort included 1106 incident adult ITP patients persistently treated for ITP between the 1st July 2009 and the 31st June 2011. Twenty-seven patients died during the first year after diagnosis. Their median age at ITP diagnosis was 85 years, 51.8% of the patients were males and 59.3% had a Charlson's comorbidity score ≥ 1 . Six had not been exposed to non-corticosteroid treatments, 13 had been exposed to rituximab, 7 to TPO-RAs, 2 to dapsone, 2 to azathioprine, 1 to IVIGs and 2 underwent splenectomy. Three hundred and seventy-eight other patients were also excluded because of a follow-up shorter than 12 months.

Out of the 701 remaining patients, 258 were excluded because they had not been exposed to any non-corticosteroid treatment before chronic phase. Therefore, 443 patients were included in the study.

3.2. Patients' characteristics

Patients' characteristics are described in Table 1. Mean age at diagnosis was 52.7 ± 20.8 years and 59.1% of the patients were females. Compared to younger patients, those aged over 65 years were predominantly males, they had more frequently mucosal or internal bleeding at ITP onset and they had a higher Charlson's comorbidity score.

3.3. Exposure to non-corticosteroid treatments before chronic phase

Exposure to non-corticosteroid treatments is described in Table 1. Median time from diagnosis to the first non-corticosteroid treatment was 2.23 months (interquartile range: 3.81).

Overall, non-corticosteroid treatments used in more than 10% of the patients at any time before chronic phase were rituximab (57.8%), splenectomy (22.1%), TPO-RAs (16.8%), IVIGs (15.0%), danazol (14.4%) and dapsone (10.8%). Hydroxychloroquine was used in 6.5% of the patients and immunosuppressants (azathioprine, mycophenolate or ciclosporin) in 5.9%.

The most frequently used non-corticosteroid treatment was rituximab in both age groups (Table 1). Splenectomy was more frequently used in younger patients (25.2% versus 16.4%, $p = 0.03$). In contrast, TPO-RAs and dapsone were more frequently used in older patients (respectively, 24.8% versus 12.8%, $p = 0.01$, and 17.6% versus 7.2%, $p = 0.0008$).

3.4. Lines of treatments before chronic phase

The mean number of non-corticosteroid treatment lines was 1.5 (range: 1–6) and it did not differ across age groups (Table 1).

Rituximab was the most used first-line non-corticosteroid treatment (45.4%), followed by IVIGs. They were equally used in both age groups (Table 1). TPO-RAs were used as first-line non-corticosteroid treatment in only 6.3% of the patients, so less frequently than rituximab, splenectomy, IVIGs, danazol and dapsone. However, 11.8% of older patients have been exposed to TPO-RAs as first-line non-corticosteroid treatment compared with 3.5% of younger patients ($p = 0.0006$). Dapsone was more frequently used as first-line non-corticosteroid treatment in older patients (13.8% versus 5.2%, $p = 0.0003$), while splenectomy was more frequently undergone in younger ones (13.8% versus 6.5%, $p = 0.02$).

The results of multinomial analyses are shown in Table 2. In the multivariate model, only the age ≥ 65 years was associated to the use of rituximab or other treatment rather than splenectomy as first-line non-corticosteroid treatment.

The successive lines of non-corticosteroid treatments in the whole study population and by age groups are detailed in Appendix A.

4. Discussion

This real-life and nationwide population-based study in France pointed that rituximab was the most used non-steroid treatment in adult ITP

whatever the patient age group. As soon as they have been marketed, TPO-RAs entered the “top three” of the most used non-steroid treatments in adult ITP before the chronic phase. However, these drugs are less frequently prescribed than rituximab or repeated courses of IgIV, though rituximab is not labeled for ITP and repeated IgIV courses are not recommended for chronic prescription. There were differences across age groups: TPO-RAs and dapsone were mostly used in older patients, in contrast with splenectomy. Moreover, age < 65 years was the sole variable associated with splenectomy used as first-line non-steroid treatment.

The frequent use of rituximab before splenectomy before the chronic phase in adult primary ITP in France might have several explanations: age, as suggested by this study, comorbidities contra-indicating splenectomy [13] and also patients' preference to avoid surgery [14]. Of note, rituximab was mainly used in France for chronic ITP in the PTI-Ritux study, that prospectively followed 252 patients treated with rituximab in France from July 2010 to July 2012 [15]. In the present study we did not assess the use of rituximab during the chronic phase due to a limited follow-up in many patients.

To date, there is no population-based study assessing TPO-RA use in real-life practice. Our study points that TPO-RAs were not used in most patients as first-line non-steroid treatment, suggesting a use in accordance with their labeling. This study deserves to be repeated in the next years to assess whether TPO-RA exposure will increase, particularly in older patients.

Dapsone and danazol were used in more than 10% of the patients before the chronic phase. This might be a French particularity, as the effectiveness of both drugs has been suggested by French teams in the end of the twentieth century [16,17]. Both drugs are recommended as non-corticosteroid treatments of persistent ITP in French ITP management guidelines published in 2009 [18]. Prescription of hydroxychloroquine (6.5% of the patients in the present study) may

Table 1
Characteristics and exposure to non-corticosteroid treatments in patients exposed to at least one non-corticosteroid treatment before the chronic phase ($n = 443$).

Baseline characteristics and non-corticosteroid treatments	Total ($n = 443$)	Age subgroups		p
		< 65 years ($n = 290$)	≥ 65 years ($n = 153$)	
Age, years, mean \pm SD	52.7 \pm 20.8	40.3 \pm 14.0	76.1 \pm 6.5	< 0.0001
Female gender, n (%)	262 (59.1%)	181 (62.4%)	81 (52.9%)	0.05
CNS or GI bleeding at diagnosis, n (%)	1 (0.2%)	0 (0%)	1 (0.6%)	0.3
Mucosal or organ bleeding at diagnosis, n (%)	16 (3.6%)	5 (1.7%)	11 (7.2%)	0.003
SNIIR-AM Charlson' score				< 0.0001
0, n (%)	326 (73.6%)	241 (83.1%)	85 (55.6%)	
1–2, n (%)	81 (18.3%)	36 (12.4%)	45 (29.4%)	
> 2 , n (%)	36 (8.1%)	13 (4.5%)	23 (15.0%)	
Number of lines of non-corticosteroid treatments before the chronic phase				0.7
1	294 (66.4%)	190 (65.5%)	104 (68.0%)	
2	104 (23.5%)	68 (23.4%)	36 (23.5%)	
≥ 3	45 (10.2%)	32 (11.0%)	13 (8.5%)	
Exposure to non-corticosteroid treatments at any time before the chronic phase				
Rituximab, n (%)	256 (57.8%)	173 (59.6%)	83 (54.2%)	0.3
Splenectomy, n (%)	98 (22.1%)	73 (25.2%)	25 (16.4%)	0.03
TPO-RA, n (%)	75 (16.8%)	37 (12.8%)	38 (24.8%)	0.01
IVIGs, ^a n (%)	66 (15.0%)	45 (15.5%)	21 (13.7%)	0.6
Danazol, n (%)	64 (14.4%)	47 (16.2%)	17 (11.1%)	0.1
Dapsone, n (%)	48 (10.8%)	21 (7.2%)	27 (17.6%)	0.0008
Hydroxychloroquine, n (%)	29 (6.5%)	22 (7.6%)	7 (4.6%)	0.2
Immunosuppressant, ^b n (%)	26 (5.9%)	20 (6.9%)	6 (3.9%)	0.2
First-line non-corticosteroid treatment before the chronic phase				0.002
Rituximab, n (%)	201 (45.4%)	135 (46.5%)	66 (43.1%)	0.5
IVIGs, n (%) ^a	53 (12.0%)	34 (11.7%)	19 (12.4%)	0.8
Splenectomy, n (%)	50 (11.3%)	40 (13.8%)	10 (6.5%)	0.02
Danazol, n (%)	45 (10.1%)	33 (11.4%)	12 (7.8%)	0.2
Dapsone, n (%)	35 (7.9%)	15 (5.2%)	20 (13.8%)	0.003
TPO-RA, n (%)	28 (6.3%)	10 (3.5%)	18 (11.8%)	0.0006
Hydroxychloroquine, n (%)	21 (4.7%)	16 (5.5%)	5 (3.3%)	0.3
Immunosuppressant, n (%) ^b	14 (3.2%)	9 (3.1%)	5 (3.3%)	1

Abbreviations: CNS, central nervous system; GI, gastrointestinal; IVIGs, intravenous polyvalent immunoglobulins; SD, standard deviation; SNIIR-AM, Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie; TPO-RA, thrombopoietin-receptor agonist.

^a At least three consecutive monthly dispensing.

^b Azathioprine, mycophenolate or ciclosporin.

Table 2

Predictors influencing the choice of the first non-corticosteroid treatment (splenectomy, rituximab or other treatments) before the chronic phase in French adult ITP patients (multinomial regression; splenectomy is the reference).

	Univariate analysis					Multivariate analysis				
	Rituximab vs. splenectomy		Other treatments vs. splenectomy		Overall p	Rituximab vs. splenectomy		Other treatments vs. splenectomy		Overall p
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p		OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	
Age ≥65 years vs. <65 years	1.94 (0.91–4.22)	0.008	2.91 (1.36–6.20)	0.006	0.01	1.94 (0.91–4.12)	0.08	2.91 (1.36–6.20)	0.006	0.01
Male gender	1.54 (0.79–3.00)	0.2	2.15 (1.09–4.22)	0.03	0.05	–	–	–	–	–
Charlson comorbidity score ≥1 vs. 0	2.16 (0.95–4.88)	0.06	1.93 (0.84–4.42)	0.1	0.2	–	–	–	–	–
Mucosal or internal bleeding at diagnosis	2.32 (0.29–18.76)	0.4	0.88 (0.09–8.61)	0.9	0.3	–	–	–	–	–
Disease duration <3 months vs. ≥3 months	1.33 (0.71–2.49)	0.4	1.25 (0.66–2.36)	0.5	0.7	–	–	–	–	–

also have been influenced by the works of the French Reference Center for autoimmune cytopenias that suggested its effectiveness in ITP patients with antinuclear autoantibodies [19,20]. This treatment is not recommended by American and international consensus guidelines [3, 4]. Unfortunately, laboratory test results are not recorded in the French health medico-administrative database and we could not check whether hydroxychloroquine was indeed prescribed in this subgroup of patients. Of note, lupus and antiphospholipid syndrome patients were excluded from this study as well as other secondary ITPs [7].

Our study shows that splenectomy is still widely used in face to persistent ITP. This is in accordance with French ITP management guidelines that suggest the consideration of splenectomy after six months of ITP duration [18].

This study has some limitations. The identification of patients in medico-administrative databases is generally based on diagnosis codes with no control of accuracy of coding. However, FAITH patients are identified with an algorithm combining disabling disease codes, hospitalization diagnosis codes and exposure to ITP treatments. That should strongly reduce the probability of erroneous patients' selection. Such algorithms have also proven their efficacy in the SNIIRAM for the identification of patients suffering from other diseases [11,21]. Other precautions are taken for FAITH patients' identification, such as excluding the patients with probable erroneous codes [7,9]. During hospitalization, only dispensing data regarding costly drugs are recorded (i.e. IVIGs and rituximab). We cannot detect a brief use of other drugs during hospital stays if not followed by an out-hospital dispensing after hospital discharge. However, this may have not highly biased our results, since such situations are rather infrequent. Similarly, corticosteroid exposure during hospital stays is not recorded, while nearly 80% of ITP requiring health care was hospitalized at disease onset [9]. As a result, we could not assess whether all non-steroid treatments were prescribed after a corticosteroid exposure, and whether it was because of corticosteroid-dependency or corticosteroid-resistance.

Overall, this study points that rituximab is the leading non-corticosteroid treatment of adult primary ITP before the chronic phase

in France whatever the age group. Two non-labeled or non-recommended drugs (respectively, rituximab and repeated courses of IVIGs) are more prescribed than TPO-RAs which are labeled. The age is the main factor influencing the choice of splenectomy versus other non-corticosteroid treatments. Further studies in real-life practice are needed to compare the benefit-to-risk ratio of the different strategies, particularly in the subgroup of older patients and as regards the infectious risk [13,22,23].

Conflict of interest and sources of funding

The authors have no conflict of interest to declare. This study is academic (University of Toulouse and Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale).

Take-home messages

- Rituximab was the most used non-corticosteroid treatment (NCT) at any time and as first-line NCT in adult primary immune thrombocytopenia before the chronic phase during the 2009–2011 period in France.
- Splenectomy, thrombopoietin receptor agonists, repeated intravenous immunoglobulins, danazol and dapsone were also used in >10% of patients exposed to at least one NCT.
- Age below 65 years was the sole independent predictor of first-line splenectomy.

Acknowledgments

The authors thank the *Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés* engineers who performed data extractions from the SNIIRAM and Laurent Duchet who coordinated these extractions.

Appendix A Lines of non-corticosteroid treatments before the chronic phase

Table A1

Lines of non-corticosteroid treatments before the chronic phase in the whole study population.

Treatments	Lines					
	1st (n = 443)	2nd (n = 149)	3rd (n = 45)	4th (n = 15)	5th (n = 5)	6th (n = 1)
Rituximab, n (%)	201 (45.4%)	40 (26.8%)	13 (28.9%)	2 (13.3%)	0 (0%)	0 (0%)
IVIGs, n (%)	53 (12.0%)	8 (5.4%)	5 (11.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Splenectomy, n (%)	50 (11.3%)	24 (16.1%)	16 (34.6%)	7 (46.7%)	1 (20.0%)	0 (0%)
Danazol, n (%)	45 (10.1%)	18 (12.1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20.0%)	0 (0%)
Dapsone, n (%)	35 (7.9%)	10 (6.7%)	3 (6.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
TPO-RA, n (%)	28 (6.3%)	33 (22.1%)	6 (13.3%)	5 (33.3%)	2 (40.0%)	1 (100.0%)
Hydroxychloroquine, n (%)	21 (4.7%)	6 (4.0%)	2 (4.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

(continued on next page)

Table A.1 (continued)

Treatments	Lines					
	1st (n = 443)	2nd (n = 149)	3rd (n = 45)	4th (n = 15)	5th (n = 5)	6th (n = 1)
Azathioprine, n (%)	7 (1.6%)	6 (4.0%)	1 (2.2%)	1 (6.7%)	0 (0%)	0 (0%)
Ciclosporin, n (%)	6 (1.3%)	3 (2.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Mycophenolate, n (%)	2 (0.4%)	1 (0.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20.0%)	0 (0%)

Abbreviations: IVIGs, intravenous polyvalent immunoglobulins; TPO-RA, thrombopoietin-receptor agonist.

* At least three consecutive monthly dispensing.

Table A.2

Lines of non-corticosteroid treatments before the chronic phase in patients aged ≥ 65 years (n = 153).

Treatments	Lines					
	1st (n = 153)	2nd (n = 49)	3rd (n = 13)	4th (n = 4)	5th (n = 2)	6th (n = 1)
Rituximab, n (%)	66 (43.1%)	15 (30.6%)	1 (7.7%)	1 (25.0%)	0 (0%)	0 (0%)
Dapsone, n (%)	20 (13.1%)	5 (10.2%)	2 (15.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
IVIGs, ^a n (%)	19 (12.4%)	0 (0%)	2 (15.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
TPO-RA, n (%)	18 (11.8%)	16 (32.6%)	0 (0%)	2 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)
Danazol, n (%)	12 (7.8%)	4 (8.2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50.0%)	0 (0%)
Splenectomy, n (%)	10 (6.5%)	7 (14.3%)	7 (53.8%)	1 (25.0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hydroxychloroquine, n (%)	5 (3.3%)	1 (2.0%)	1 (7.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Azathioprine, n (%)	4 (2.6%)	1 (2.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ciclosporin, n (%)	1 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Mycophenolate, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Abbreviations: IVIGs, intravenous polyvalent immunoglobulins; TPO-RA, thrombopoietin-receptor agonist.

^a At least three consecutive monthly dispensing.

Table A.3

Lines of non-corticosteroid treatments before the chronic phase in patients aged <65 years (n = 290).

Treatments	Lines					
	1st (n = 290)	2nd (n = 100)	3rd (n = 32)	4th (n = 11)	5th (n = 3)	6th (n = 0)
Rituximab, n (%)	135 (46.5%)	25 (25.0%)	12 (37.5%)	1 (9.1%)	0 (0%)	0 (0%)
Splenectomy, n (%)	40 (13.8%)	17 (17.0%)	9 (28.1%)	6 (54.5%)	1 (33.3%)	0 (0%)
IVIGs, ^a n (%)	34 (11.7%)	8 (8.0%)	3 (9.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Danazol, n (%)	33 (11.4%)	14 (14.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0.0%)	0 (0%)
TPO-RA, n (%)	10 (3.5%)	17 (17.0%)	6 (18.7%)	3 (27.3%)	1 (33.3%)	0 (0%)
Hydroxychloroquine, n (%)	16 (5.5%)	5 (5.0%)	1 (3.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Dapsone, n (%)	15 (5.2%)	5 (5.0%)	1 (3.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Azathioprine, n (%)	3 (1.0%)	5 (5.0%)	1 (3.1%)	1 (9.1%)	0 (0%)	0 (0%)
Ciclosporin, n (%)	5 (1.7%)	3 (3.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Mycophenolate, n (%)	2 (0.7%)	1 (1.0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33.3%)	0 (0%)

Abbreviations: IVIGs, intravenous polyvalent immunoglobulins; TPO-RA, thrombopoietin-receptor agonist.

^a At least three consecutive monthly dispensing.

References

- Lo E, Deane S. Diagnosis and classification of immune-mediated thrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 2014;13:577–83.
- Deane S, Teuber SS, Gershwin ME. The geoepidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Autoimmun Rev* 2010;9:A342–9.
- 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.
- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg Jr L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190–207.
- George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3–40.
- 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.
- Moulis G, Sailler L, Adoue D, Lapeyre-Mestre M. Pharmacoeconomics of immune thrombocytopenia: protocols of FAITH and CARMEN studies. *Therapie* 2014;69:437–48.
- Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2010;58:286–90.
- Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia in France: a nationwide population-based study. *Blood* 2014 [pii: blood-2014-05-578336]. [Epub ahead of print] PMID:25305203.
- 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;40:373–83.
- Bannay A, Chaignot C, Blothière P-O, Weill A, Ricordeau P, Alla F, et al. Score de Charlson à partir des données du Sniiram chaînées au PMSI: faisabilité et valeur pronostique sur la mortalité à un an. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2013;59.
- 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.
- Moulis G, Sailler L, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Derumeaux H, Adoue D. Rituximab versus splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia: an adjusted comparison of mortality and morbidity. *Am J Hematol* 2013;89:41–6.
- Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood* 2012;120:960–9.
- Khellaf M, Fain O, Terriou L, Viillard J-F, Cheze S, Roudot-Thoraval F, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult's immune thrombocytopenia (ITP): results after one-year of follow-up in 252 patients from the Prospective French ITP-Ritux Registry. *Blood* 2013;122:450.

- [16] Maloisel F, Andrés E, Zimmer J, Noel E, Zamfir A, Koumarianou A, et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med* 2004;116:590–4.
- [17] Godeau B, Durand JM, Roudot-Thoraval F, Tennezé A, Oksenhendler E, Kaplanski G, et al. Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: a report of 66 cases. *Br J Haematol* 1997;97:336–9.
- [18] Haute Autorité de Santé. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins 2009. Available at http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/ald_2_pnds_pti_imune_enf_adulte_web.pdf. [Accessed 01 July 2014].
- [19] Arnal C, Piette J, Léone J, Taillan B, Hachulla E, Roudot-Thoraval F, et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. *J Rheumatol* 2002;29:75–83.
- [20] Khellaf M, Chabrol A, Mahevas M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Languille L, et al. Hydroxychloroquine is a good second-line treatment for adults with immune thrombocytopenia and positive antinuclear antibodies. *Am J Hematol* 2014;89:194–8.
- [21] Quantin C, Benzenine E, Hägi M, Auverlot B, Abrahamowicz M, Cottinet J, et al. Estimation of national colorectal-cancer incidence using claims databases. *J Cancer Epidemiol* 2012;2012:298369.
- [22] Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;146:25–33.
- [23] Levy R, Mahévas M, Galicier L, Boutboul D, Moroch J, Loustau V, et al. Profound symptomatic hypogammaglobulinemia: a rare late complication after rituximab treatment for immune thrombocytopenia. Report of 3 cases and systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* 2014;13:1055–63.

Neutrophil-mediated IFN activation in the bone marrow alters B cell development in human and murine systemic lupus erythematosus.

In appropriate activation of type I IFN plays a key role in the pathogenesis of autoimmune disease, including systemic lupus erythematosus (SLE). In this study, **Palanichamy A. et al (J Immunol. 2014; 192(3): 906–18)** report on the presence of IFN activation in SLE bone marrow (BM), as measured by an IFN gene signature, increased IFN regulated chemokines, and direct production of IFN by BM-resident cells, associated with profound changes in B cell development. The majority of SLE patients had an IFN signature in the BM that was more pronounced than the paired peripheral blood and correlated with both higher autoantibodies and disease activity. Pronounced alterations in B cell development were noted in SLE in the presence of an IFN signature with a reduction in the fraction of pro/pre-B cells, suggesting an inhibition in early B cell development and an expansion of B cells at the transitional stage. These B cell changes strongly correlated with an increase in BAFF and APRIL expression in the IFN-high BM. Furthermore, they found that BM neutrophils in SLE were prime producers of IFN- α and B cell factors. In NZM lupus-prone mice, similar changes in B cell development were observed and mediated by IFN, given abrogation in NZM mice lacking type-I IFNR. BM neutrophils were abundant, responsive to, and producers of IFN, in close proximity to B cells. These results indicate that the BM is an important but previously unrecognized target organ in SLE with neutrophil-mediated IFN activation and alterations in B cell ontogeny and selection.

4.3. Evaluer la couverture vaccinale chez les adultes traités par splénectomie ou rituximab pour une TI primaire à l'échelle de la France

4.3.1. Points de Méthodes

- Schéma d'étude : étude de cohorte
- Population :
 - Source de données : SNIIRAM, extraction 2009-2011
 - Population : patients dans la cohorte FAITH proprement dite (adultes incidents atteints de TI primaire et traités de façon persistante) entre le 1^{er} juillet 2009 et le 30 juin 2011, n=1106
 - Identification : algorithme de FAITH, étapes 1 à 6
 - Restriction aux patients traités par rituximab ou splénectomisés au cours du suivi (moyenne : 16,6 ± 7,1 mois)
- Exposition aux vaccins :
 - Recherche des délivrances en ville des vaccins contre le pneumocoque, le méningocoque et *Haemophilus influenzae* de type b chez les patients non splénectomisés exposés au rituximab d'une part, et chez les patients splénectomisés d'autre part
 - Définie comme « recommandée » si délivrance au moins deux semaines avant l'exposition au rituximab ou la splénectomie
- Facteurs associés une vaccination recommandée contre le pneumocoque :
 - Chez les patients non splénectomisés exposés au rituximab d'une part, et chez les patients splénectomisés sans exposition préalable au rituximab d'autre part
 - Exclusion des patients ayant une autre indication à être vaccinés (cherchée par les codes diagnostiques ALD et en hospitalisation avant la première exposition au rituximab ou la splénectomie
 - Régressions logistiques
 - Covariables : âge, genre, présence de saignement grave au diagnostic, durée de la maladie jusqu'à la première exposition au rituximab ou la splénectomie

4.3.2. Résultats clés

- 423 patients non splénectomisés ont été exposés au rituximab au cours du suivi

- Parmi eux, 32,4% étaient vaccinés contre le pneumocoque, 18,9% contre *Haemophilus influenzae* et 3,8% contre le méningocoque.
- Les fréquences de vaccinations recommandées étaient respectivement 12,8%, 6,6% et 1,2%.
- 178 patients ont été splénectomisés au cours du suivi, dont 67 préalablement exposés au rituximab
 - Les fréquences de vaccinations étaient respectivement 70,2%, 47,0% et 11,9%.
 - Les fréquences de vaccinations recommandées étaient respectivement 60,1%, 35,7% et 9,5%.
 - Parmi les 67 patients exposés au rituximab préalablement à la splénectomie, 53,3% des vaccinations contre le pneumocoque ont eu lieu pendant les six mois suivant une perfusion de rituximab, *i.e.* la période de déplétion B maximale pendant laquelle la vaccination est inefficace.¹⁶⁰
- En analyse multivariée, le seul facteur associé à une vaccination recommandée contre le pneumocoque était une durée de la maladie de plus de 3 mois au moment de l'exposition au rituximab ou à la splénectomie.
- 95% des vaccinations contre le pneumocoque étaient réalisées avec le vaccin non conjugué à 23 valences.

4.3.3. Principales limites

- Sélection des patients : voir étude précédente
- Mesure de l'exposition :
 - Absence de mesure des vaccinations pendant des séjours hospitaliers : l'estimation de la couverture vaccinale est donc sous-estimée, bien que les vaccinations durant les séjours hospitaliers sont rares dans notre expérience.¹⁴⁶
 - Absence d'accès à une profondeur de l'extraction de 5 ans avant l'exposition au rituximab ou splénectomie, donc possibilité de sous-estimation de la couverture vaccinale contre le pneumocoque pour les patients ayant une autre indication à ce vaccin (moins de 10% des patients).
 - Dispensation n'est pas strictement synonyme d'exposition.
- Nécessité de répéter l'étude à l'avenir avec les recommandations vaccinales contre le pneumocoque de 2014, préconisant une vaccination par le vaccin conjugué à 7 valences suivi 8 à 12 semaines après d'une injection du vaccin non conjugué à 23 valences.²⁶³

4.3.4. Ce que cette étude apporte

- La couverture vaccinale des patients splénectomisés ou traités par rituximab est insuffisante, particulièrement avant exposition au rituximab.
- Le fait que le seul facteur associé à une vaccination recommandée contre le pneumocoque était une durée de la maladie de plus de 3 mois au moment de l'exposition au rituximab ou à la splénectomie plaide pour une vaccination précoce des patients en vue d'une exposition future éventuelle au rituximab ou à la splénectomie.
- Ces éléments importants ont été soulignés par un éditorial du Prof. D Arnold accompagnant la publication de notre article dans l'*American Journal of Hematology*.²⁶⁴

4.3.5. Article

Voir pages suivantes l'article : Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Mahévas M, Montastruc J-L, Sailler L. Need for an improved vaccination rate in primary immune thrombocytopenia patients exposed to rituximab or splenectomy. A nationwide population-based study in France. *Am J Hematol* 2015;90:301-5.

Need for an improved vaccination rate in primary immune thrombocytopenia patients exposed to rituximab or splenectomy. A nationwide population-based study in France

Guillaume Moulis,^{1,2*} Maryse Lapeyre-Mestre,^{2,3} Matthieu Mahévas,⁴ Jean-Louis Montastruc,^{2,3,5} and Laurent Sailler^{1,2}



International guidelines on immune thrombocytopenia (ITP) management recommend vaccination against *Streptococcus pneumoniae* (*S.p.*), *Haemophilus influenzae b* (Hib) and *Neisseria meningitidis* (*N.m.*) before splenectomy. French guidelines also recommend these vaccinations before rituximab. The aim of this study was to assess the application of these recommendations. The French Adult ITP: a French pharmacoepidemiological study (FAITH, n°ENCEPP 4574) is aimed at following in the French national health insurance system database (SNIIRAM) the cohort of all incident and persistent or chronic primary ITP adults treated in France. We assessed vaccine exposure in the 1,106 patients who entered the FAITH cohort between 2009 and 2011. Vaccination was said "recommended" if performed at least 2 weeks before rituximab or splenectomy accordingly with French guidelines. Among the 423 non-splenectomized patients exposed to rituximab, vaccination rates against *S.p.*, Hib and *N.m.* were respectively 32.4%, 18.9%, and 3.8%. It was recommended in 12.8%, 6.6%, and 1.2% of the patients, respectively. Among the 178 splenectomized patients, vaccination rates were 70.2%, 47.0%, and 11.9%, respectively (recommended: 60.1%, 35.7%, and 9.5%). Among the splenectomized patients previously exposed to rituximab ($n = 67$), 53.3% of the vaccinations occurred during the semester following a rituximab infusion that is during the maximal B-cell depletion period. In multivariate analyses, a disease duration exceeding 3 months was the sole factor associated to recommended vaccination in rituximab-treated patients as well as in splenectomized patients. This study stresses the need of better and earlier vaccination of ITP patients.

Am. J. Hematol. 90:301–305, 2015. © 2014 Wiley Periodicals, Inc.

Introduction

Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune directed against platelets and megakaryocytes [1,2]. First-line treatment of ITP is based on corticosteroids [3,4]. However, 70% of adult cases become persistent (lasting more than 3 months) or chronic (lasting more than 12 months) [5–7]. Face to a corticosteroid-resistant disease or face to a corticosteroid-dependent persistent or chronic ITP, several treatments are recommended. Splenectomy is the treatment of reference [3,4,8]. However, rituximab is increasingly used as second-line ITP treatment before splenectomy [9–11]. Both treatments increase the risk of infection [9].

Splenectomy is associated to a risk of infection of 3–7% [12,13], particularly during the trimester following surgery (reaching 10.2%) [14]. Due to macrophage and marginal zone B-cell depletion, splenectomized patients are very sensitive to encapsulated bacteria infections [15]. This can result in life-threatening septicemia and meningitis, known as "overwhelming post-splenectomy infections" (OPSIs). OPSI is a rare event (<1%/year) leading to death in half of the cases [16]. *Streptococcus pneumoniae* (*S.p.*) was the cause in 87% of a historical 77-patients case-series [16]. Therefore, international guidelines on ITP management recommend vaccination against *S.p.*, *Haemophilus influenzae b* (Hib) and *Neisseria meningitidis* (*N.m.*) before splenectomy [3]. The American Society of Hematology and French guidelines recommend these vaccinations as well [4,8]. According to French guidelines, these vaccines should be administered at least two weeks before splenectomy [8]. In a European multicenter series of 233 consecutive ITP patients splenectomized between 1959 and 2001, 46% of the patients had been vaccinated against the three bacteria before splenectomy [17]. However, these patients stemmed from reference hematology centers.

A regards rituximab, up to 60% of treated patients are not responders at one year follow-up [18], and are therefore candidate to splenectomy. Yet, rituximab is responsible for an impaired response to pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV), pneumococcal conjugate vaccine (PCV) and Hib conjugate vaccine at least 6 months after the last infusion [19,20]. Moreover, rituximab may be responsible of pulmonary infections [10,21]. It can also

¹Service De Médecine Interne, CHU De Toulouse, Toulouse, F-31000, France; ²Inserm, UMR1027, Toulouse, F-31000 France, Université De Toulouse III, UMR1027, Toulouse, F-31000, France; ³Service De Pharmacologie Médicale Et Clinique, CHU De Toulouse, Toulouse, F-31000, France; ⁴Service De Médecine Interne, Centre De Référence Des Cytopenies auto-Immunes De L'adulte, Hôpital Henri Mondor, Assistance Publique-Hôpitaux De Paris, Université Paris Est Créteil, Créteil, F-94000 France; Etablissement Français Du Sang Ile De France, Inserm U955, Créteil, Hôpital Henri Mondor, Paris, F-94000, France; ⁵Centre Midi-Pyrénées De Pharmacovigilance, De Pharmacopépidémiologie Et D'informations Sur Le Médicament, CHU De Toulouse, Toulouse, F-31000, France

Conflict of interest: Nothing to report.

***Correspondence to:** Guillaume Moulis, Service de Médecine Interne, salle Le Tallec, CHU Toulouse-Purpan, Place du Docteur Baylac, TSA 40031, 31059 Toulouse cedex, France. E-mail: guillaume.moulis@univtlse3.fr

Contract grant sponsor: University of Toulouse and the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM).

Received for publication: 18 November 2014; **Revised:** 17 December 2014; **Accepted:** 22 December 2014

Am. J. Hematol. 90:301–305, 2015.

Published online: 30 December 2014 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

DOI: 10.1002/ajh.23930

TABLE 1. Exposure to Vaccines in the Cohort of 423 Incident Primary ITP Non-splenectomized Adults Treated With Rituximab in France (2009–2011 Period)

Vaccine	Recommended (≥2 weeks before rituximab)	Not recommended		
		<2 weeks before rituximab	Semester after rituximab	Later than the semester after rituximab
Pneumococcal vaccine				
All patients	54/423 (12.8%)	17/423 (4.0%)	41/423 (9.7%)	25/423 (5.9%)
Vaccinated patients	54/137 (39.4%)	17/137 (12.4%)	41/137 (29.9%)	25/137 (18.2%)
Anti- <i>Haemophilus</i> vaccine				
All patients	28/423 (6.6%)	11/423 (2.6%)	28/423 (6.6%)	13/423 (3.1%)
Vaccinated patients	28/80 (35.0%)	11/80 (13.7%)	28/80 (35.0%)	13/80 (16.2%)
Meningococcal vaccine				
All patients	5/423 (1.2%)	0/423 (0%)	6/423 (1.4%)	5/423 (1.2%)
Vaccinated patients	5/16 (31.2%)	0/16 (0%)	6/16 (37.5%)	5/16 (31.2%)

induce severe hypogammaglobulinemia favoring infections [22]. As a result, French guidelines on ITP management also recommend vaccination against *S.p.*, Hib and *N.m.* at least 2 weeks before rituximab infusion, ideally at least 4 weeks before [8].

Vaccination rates in splenectomized and rituximab-treated ITP patients at the national scale are unknown. The aim of this study was to assess *S.p.*, Hib and *N.m.* vaccination rates in splenectomized and in rituximab-treated incident primary ITP adult patients at a nationwide scale (France), to assess the application of guidelines as regards the timing of vaccinations and to identify the factors associated to a recommended vaccination.

Methods

Study population was the French Adult Immune Thrombocytopenia: a French pharmacoepidemiological study (FAITH) cohort. This study is registered in the postauthorization survey registry of the European Network Centers for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) coordinated by the European Medicine Agency (study n° 4574). Full protocol of the FAITH study has been described elsewhere [23].

Data source. The source of data is the French health insurance database, named *Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie* (SNIIRAM). This database contains individualized, anonymous, and linkable data. These data are prospectively recorded for every patient benefitting from health care in France, thus virtually covering the entire French population (65 million inhabitants). They include data regarding demographics, long-term disabling diseases (LTD) allowing full medical expenditure reimbursement, hospitalizations (with procedures, hospital discharge diagnosis codes, and costly drugs that were dispensed such as rituximab), out-hospital procedures and drug dispensing, including vaccines [24]. Data regarding out-hospital drug dispensing include the drug name, the dosage and the form, the quantity delivered and the date of dispensing. The SNIIRAM has been previously used to assess vaccination coverage in France [25,26].

Patients' selection. This process has been described elsewhere [23]. Briefly, data of all the patients with at least one ITP code as LTD or during hospital stays (D69.3 code of the International Classification of Diseases, version 10) were extracted from the 2009–2011 SNIIRAM. The date of diagnosis was defined as the first diagnosis code or the first dispensing of ITP drug before the first diagnosis code, if any. Of note, the database keeps information on the date of LTD status attribution as long as the patients receive cares for that LTD. After excluding patients with ambiguous or contradictory codes suggesting miscoding, and after exclusion of secondary ITP, we restricted the cohort to incident patients, that is those with (1) no LTD or hospital discharge ITP codes prior to the 1st July 2009 and (2) no exposure to ITP treatments prior to the 1st July 2009. We then further restricted the cohort to patients persistently treated for ITP. Persistent treatment is defined by exposure to ITP treatments (corticosteroids, polyvalent intravenous immunoglobulins -IVIg, dapsone, danazol, thrombopoietin receptor agonists or other immunosuppressants) exceeding three consecutive months, splenectomy or exposure to rituximab. Hence, we obtained the FAITH cohort, corresponding to all incident primary ITP adults persistently treated. FAITH patients represent the population of interest at a public health point of view. For the present study, we analyzed the sample of patients included from the 1st July 2009 to the 30th June 2011.

Exposure to vaccines, rituximab and splenectomy. We searched in the SNIIRAM the in-hospital exposure to rituximab and to splenectomy for each FAITH patient from ITP diagnosis until December 31st 2011. In a previous study on 105 ITP patients exposed to splenectomy or rituximab in a French single university

hospital, none had been vaccinated during hospital stays [27]. Moreover, there are no national guidelines for in-hospital vaccination in France. Thus, for this study, we assessed PPV, PCV, Hib, and *N.m.* vaccine dispensing through the out-hospital drug reimbursement database from January 1st 2009 to December 31st 2011.

Recommended vaccinations. We defined a "recommended vaccination" as a vaccine dispensed at least 2 weeks before splenectomy or first rituximab infusion [8]. For non-recommended vaccine infusion, we paid particular attention to the semester following rituximab, when seroconversion is severely impaired [19]. We also searched whether the patients had another indication for vaccination according to French vaccination guidelines [28] through LTD and all in-hospital diagnosis codes known prior to the date of first rituximab infusion or of splenectomy. These are chronic pulmonary diseases, heart failure, immunodeficiency (including hyposplenism), chronic nephrotic syndrome, and alcoholic liver disease. Because chronic pulmonary disease and heart failure coding is quite complex in the International Classification of Disease version 10, we used previously validated algorithms to identify these conditions [29].

We performed logistic regression models to assess the factors associated with *S.p.* recommended vaccination (versus no vaccination or non-recommended vaccination). Analyses were restricted to the patients without any other indication for *S.p.* vaccine and stratified on two groups: non-splenectomized patients exposed to rituximab and splenectomized patients not previously exposed to rituximab. Variables were the age, the gender, the presence of mucosal or internal bleeding at ITP onset (proxy of ITP severity) and the disease duration from diagnosis to first rituximab exposure or splenectomy. Mucosal or internal bleedings at ITP onset were searched among hospitalization diagnosis codes [7,23]. Variables significant at the threshold of 25% in univariate analyses were included in the multivariate model (backward procedure, $\alpha = 5\%$). Statistical analyses were carried out using SAS 9.4™ software (SAS Institute, Cary, NC).

Results

Patients

From July 1st 2009 to June 30st 2011, 1,106 incident primary ITP adults persistently treated were included in the FAITH cohort. Mean follow-up was 16.6 ± 7.1 months. Mean age at diagnosis was 56.0 ± 21.7 and 58.9% were females.

Among these 1,106 patients, 423 non-splenectomized patients were exposed at least once to rituximab. Conversely, 178 patients underwent splenectomy during follow-up, of whom 67 had been previously exposed to rituximab.

Vaccination in non-splenectomized patients treated with rituximab

Among the 423 patients, 137 (32.4%) patients were vaccinated against *S.p.* (PPV, $n = 7$; PCV, $n = 130$; both, $n = 0$), 80 (18.9%) against Hib, and 16 (3.8%) against *N.m.* Seventy-five (17.7%) were vaccinated against both *S.p.* and Hib, 15 (3.5%) against both *S.p.* and *N.m.*, and 12 (2.8%) against the three bacteria. Three patients had been vaccinated against *S.p.* and one against Hib before ITP diagnosis.

Only 54 (12.8%) patients benefitted from a recommended vaccination against *S.p.* (Table 1). Thirty-one (7.3%) had been vaccinated more than 1 month before rituximab. A similar pattern of recommended/non-recommended vaccination was observed for Hib and

TABLE II. Exposure to Vaccines in the Cohort of 178 Incident Primary ITP Adults Splenectomized in France (2009–2011 Period)

Vaccine	Previously exposed to rituximab (n = 67)			Not previously exposed to rituximab (n = 111)		
	Recommended (≥ 2 weeks before splenectomy)	Not recommended		Recommended (≥ 2 weeks before splenectomy)	Not recommended	
		<2 weeks before splenectomy	After splenectomy		<2 weeks before splenectomy	After splenectomy
Pneumococcal vaccine						
All patients	43/67 (64.2%)	6/67 (8.9%)	5/67 (7.5%)	58/111 (52.2%)	2/111 (1.8%)	4/111 (3.6%)
Vaccinated patients	43/54 (79.6%)	6/54 (11.1%)	5/54 (9.3%)	58/64 (90.6%)	2/64 (3.1%)	4/64 (6.2%)
Anti-<i>Haemophilus</i> vaccine						
All patients	26/67 (38.8%)	3/67 (4.5%)	8/67 (11.9%)	34/111 (30.6%)	3/111 (2.7%)	5/111 (4.5%)
Vaccinated patients	26/37 (70.3%)	3/37 (8.1%)	8/37 (21.6%)	34/42 (80.9%)	3/42 (7.1%)	5/42 (11.9%)
Meningococcal vaccine						
All patients	7/67 (10.5%)	1/67 (1.5%)	1/67 (1.5%)	9/111 (8.1%)	1/111 (0.9%)	1/111 (0.9%)
Vaccinated patients	7/9 (77.8%)	1/9 (11.1%)	1/9 (11.1%)	9/11 (81.8%)	1/11 (9.1%)	1/11 (9.1%)

TABLE III. Factors Associated to Recommended *Streptococcus pneumoniae* Vaccination in Non-splenectomized Patients Treated With Rituximab Without Another Indication for Vaccination (n = 380)

Variable	Univariate analyses		Multivariate analysis	
	OR [95% CI]	P	OR [95% CI]	P
Age at ITP diagnosis: ≥ 65 years vs. < 65 years	0.42 [0.19–0.92]	0.03	–	–
Male gender	1.46 [0.79–2.69]	0.2	–	–
Mucosal or internal bleeding at ITP onset	0.83 [0.18–3.69]	0.8	–	–
Disease duration > 3 months vs. ≤ 3 months	4.35 [2.04–9.28]	0.0001	4.35 [2.04–9.28]	0.0001

Abbreviations: 95% CI: 95% confidence interval; ITP: immune thrombocytopenia; OR: odds ratio.

TABLE IV. Factors Associated to Recommended *Streptococcus pneumoniae* Vaccination in Splenectomized Patients not Previously Exposed to Rituximab Without Another Indication for Vaccination (n = 107)

Variable	Univariate analyses		Multivariate analysis	
	OR [95% CI]	P	OR [95% CI]	P
Age at ITP diagnosis: ≥ 65 years vs. < 65 years	2.16 [0.83–5.65]	0.1	–	–
Male gender	1.94 [0.89–4.24]	0.09	–	–
Mucosal or internal bleeding at ITP onset	0.48 [0.04–5.47]	0.5	–	–
Disease duration > 3 months vs. ≤ 3 months	3.20 [1.42–7.21]	0.005	3.20 [1.42–7.21]	0.005

Abbreviations: 95% CI: 95% confidence interval; ITP: immune thrombocytopenia; OR: odds ratio.

N.m. vaccines (Table I). Forty-one patients (9.7%) had another reason for being vaccinated (mainly heart failure, $n = 23$ and chronic pulmonary disease, $n = 13$). Among them, six were vaccinated against *S.p.*, three against Hib and none against *N.m.*

Among the patients vaccinated after the first rituximab infusion, 29.9% (*S.p.*), 35.0% (Hib), and 37.5% (*N.m.*) were vaccinated during the 6 months following rituximab, corresponding to the time of maximal B-cell depletion [19].

Vaccination in splenectomized patients

Among the 111 splenectomized patients not previously exposed to rituximab, 64 (57.7%) were vaccinated against *S.p.*, 42 (37.6%) against Hib and 11 (9.9%) against *N.m.* Thirty-seven patients (33.3%) were vaccinated against both *S.p.* and Hib, 10 (9.0%) against both *S.p.* and *N.m.*, and 9 (8.1%) against the three bacteria. When vaccinated against *S.p.*, most patients (90.6%) benefitted from a recommended vaccination schedule (80.9% and 81.8% for Hib and *N.m.* vaccinations, respectively) (Table II).

Among the 67 patients exposed to rituximab before splenectomy, 54 (80.6%) were vaccinated against *S.p.*, 37 (55.2%) against Hib and 9 (13.4%) against *N.m.* Thirty-five patients (52.2%) were vaccinated

against both *S.p.* and Hib, 8 (11.9%) against both *S.p.* and *N.m.*, and 7 (10.4%) against the three bacteria. Among *S.p.* vaccinated patients, 79.6% had a recommended vaccination schedule (70.3% and 77.8% for Hib and *N.m.* vaccinations, respectively) (Table II). However, 53.3% of the recommended vaccinations occurred during the semester following a rituximab infusion (maximal B-cell depletion period).

Seven of the 178 splenectomized patients had another reason for being vaccinated. Among them, four were vaccinated against *S.p.* and Hib, and one against *N.m.*

Factors associated with recommended pneumococcus vaccination

Factors associated with *S.p.* vaccination are represented in Tables III and IV. In non-splenectomized patients exposed to rituximab (Table III), age below 65 years and disease duration above 3 months were associated with recommended vaccination in univariate analyses. In contrast, there was a trend for an increased rate of recommended vaccination in splenectomized patients not previously exposed to rituximab older than 65 years (Table IV). In both groups, only disease duration above 3 months was associated with a recommended vaccination in multivariate analyses.

Discussion

This first nationwide study points out the very low rate of adult ITP patients correctly vaccinated against *S.p.*, Hib, and *N.m.* before rituximab and splenectomy in France despite publication of guidelines. Disease duration was the sole factor associated with recommended vaccination.

The rate of vaccination in rituximab-treated patients was very low. Moreover, one third of these patients were vaccinated late, that is during the semester after rituximab, although the serologic vaccine response is clearly decreased during this period [19]. Interestingly, in a study assessing *S.p.* vaccine exposure through phone interviews of patients of a French tertiary hospital and their general practitioners, we have found that 32.4% (95% confidence interval: 17.3–47.5) of 43 non-splenectomized rituximab-treated ITP patients had been vaccinated against *S.p.* before or after rituximab [27], which is very closed to the present results.

In splenectomized patients, vaccination rate was higher but clearly insufficient. In the French study quoted above, prevalence of anti-pneumococcal vaccination was 77.5% (95% confidence interval: 65.8–89.2) among 62 splenectomized patients without previous exposure to rituximab [27]. Another French retrospective study assessing vaccination rates in splenectomized patients ($n = 154$, including 32 splenectomy for ITP) found that only 58.6% of the patients who underwent non-emergency splenectomy were vaccinated against *S.p.* before the procedure [30]. Out of France, vaccination rates against *S.p.* in splenectomized patients have been estimated between 11% and 80.6%. Vaccination prior to surgery has been estimated to 20% in Canada [31,32]. Vaccination rates in splenectomized patients in France seem higher but remain low as regards *S.p.* The situation is worse as regards Hib and *N.m.* vaccinations.

Overall, these results underscore that information and education of physicians and patients is poor in France [30]. Despite there is no clear data about the clinical impact of these vaccinations [33,34], one could infer that this population exposed to a long-lasting life-threatening risk of infections is not correctly protected. We claim that in France, lack of *S.p.* vaccination is probably more clinically relevant than vaccination against *N.m.*, because *N.m.* epidemic outbreaks are restricted to limited geographic area.

We found that only a disease lasting more than 3 months was associated to recommended *S.p.* vaccination in patients having no other indication for *S.p.* vaccine. This result stresses the question of a vaccination earlier in the disease course. Improving vaccination rate would be challenging especially because bleeding ITP patients may be urgently exposed to rituximab or splenectomy. Underscoring this fact, we found a trend for an increased rate of non-recommended vaccination in patients with severe bleeding at ITP onset. One acceptable strategy could be to vaccinate ITP patients during the first weeks of the disease course, even if about 30% of patients do not develop a persistent disease [6,7]. Indeed, these vaccines have not been linked to ITP occurrence or aggravation: in contrast with Measles-Mumps-Rubella vaccine, only few observations of *S.p.* vaccine-induced ITP have been reported [35–37].

References

- Lo E, Deane S. Diagnosis and classification of immune-mediated thrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 2014;13:577–583.
- Deane S, Teuber SS, Gershwin ME. The geoepidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Autoimmun Rev* 2010;9:A342–A349.
- Provan D, Stasi R, Newl AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168–186.
- Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American society of hematology 2011 evidence-

based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190–4207.

- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, 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;113:2386–2393.
- George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American society of hematology. *Blood* 1996;88:3–40.

Of note, there was an intriguing association with age below 65 years in univariate analyses in non-splenectomized patients treated with rituximab. This might be due to a better attention paid to younger patients. Another explanation is a measure bias, assuming that older patients were vaccinated during hospitalization. As said previously, we could not measure in-hospital vaccination. However, it seems to be quite rare in our experience [27] and vaccinations are entrusted to general practitioners in France [38]. There are no national guidelines for in-hospital vaccination in France. Moreover, we did not observe this association with splenectomized patients.

Other limitations should be discussed. As all studies conducted in health insurance databases, identification of the patients relies on diagnosis codes. Possibility of miscoding cannot be fully excluded despite all cautions we took [7,23]. Two factors might have slightly led to underestimation of vaccine exposure. First, we did not have information regarding the 5 years prior to ITP diagnosis [39,40]. As a result, some patients might have been misclassified as non-vaccinated. However, *S.p.* and Hib vaccines are recommended in France for infants only (under 18 months of age). Then, they are recommended only in case of risk factor for *S.p.* or Hib invasive infection (immunodeficiency, plus some chronic diseases for *S.p.* such as chronic cardiac or respiratory diseases). *N.m.* vaccination was not systematically recommended in the general population during the study period: it was indicated in case of immunodeficiency only [28]. Of note, our study population was restricted to primary ITP patients, excluding immunodeficient patients. Moreover, there are concern about the long-term effectiveness of these vaccines [41]. Consequently, new vaccination is recommended before splenectomy or rituximab when a previous dose of *S.p.* and *N.m.* vaccines has been prescribed more than 5 years ago (10 years for Hib) [8]. As our study population included adults that might have been systematically exposed to vaccines during infancy only, the sole reason to have underestimated vaccine exposure was having a chronic disease justifying *S.p.* vaccination. However, less than 10% of our patients had conditions requiring vaccination against *S.p.* So, this should not have biased significantly the results. Second, as discussed previously, we assessed vaccine exposure through out-hospital vaccine dispensing only.

Lastly, the French vaccine policy has changed in 2014, and now recommend for *S.p.* vaccination a prime boost strategy with PPV followed two months later with PCV [42]. It would be very interesting to study the impact of this modification in clinical practice. Similarly, large pharmacoepidemiological studies are needed to assess the clinical impact of these vaccinations in this population of patients.

Overall, this study points that the rates of recommended vaccinations are insufficient. More attention should be paid for appropriate vaccination during ITP course, as soon as rituximab or splenectomy are discussed.

Acknowledgements

The authors thank the *Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés* engineers who performed data extractions from the SNIIRAM and Laurent Duchet who coordinated these extractions.

- Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia in France: A nationwide population-based study. *Blood* 2014;124:3308–3315.
- Haute Autorité de Santé. *Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins*. 2009. Available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/ald_2_pnds_pti_immun_euft_adulte_web.pdf. Accessed on July 1, 2014.
- Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: The choice between splenectomy or a medical ther-

- apy as a second-line treatment. *Blood* 2012;120:960-969.
10. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: Results from a prospective registry including 248 patients. *Blood* 2014;124:3228-3236.
 11. 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;14:168-173.
 12. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: A systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004; 104:2623-2634.
 13. Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, et al. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med* 2006;119:276.e1-276.e7.
 14. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, et al. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2009;151:546-555.
 15. Wasserstrom H, Bussel J, Lim LC-L, Cunningham-Rundles C. Memory B cells and pneumococcal antibody after splenectomy. *J Immunol* 2008;181:3684-3689.
 16. Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: Current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol* 2001;54:214-218.
 17. Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: A retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. *Haematologica* 2013;98:875-880. doi:10.3324/haematol.2012.075648.
 18. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012;119:5989-5995.
 19. Nazi I, Kelton JG, Larché M, et al. The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. *Blood* 2013;122:1946-1953.
 20. McCrae KR. Better late than never? *Blood* 2013; 122:1844-1845. doi:10.1182/blood-2013-07-515478.
 21. Moulis G, Sailler L, Sommet A, et al. Rituximab versus splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia: An adjusted comparison of mortality and morbidity. *Am J Hematol* 2014;89:41-46.
 22. Levy R, Mahévas M, Galicier L, et al. Profound symptomatic hypogammaglobulinemia: A rare late complication after rituximab treatment for immune thrombocytopenia. Report of 3 cases and systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* 2014;13:1055-1063.
 23. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Adoue D, Sailler L. Epidemiology, pharmacoepidemiology of immune thrombocytopenia: Methodology of the FAITH study and of the CARMEN registry. *Thérapie* 2014;69:437-448.
 24. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2010;58:286-290.
 25. Tuppin P, Samson S, Weill A, Ricordeau P, Allem H. Seasonal influenza vaccination coverage in France during two influenza seasons (2007 and 2008) and during a context of pandemic influenza A(H1N1) in 2009. *Vaccine* 2011;29:4632-4637.
 26. Fagot J-P, Boutrelle A, Ricordeau P, et al. HPV vaccination in France: Uptake, costs and issues for the national health insurance. *Vaccine* 2011; 29:3610-3616.
 27. Moulis G, Sailler L, Sommet A, et al. Prevalence of pneumococcal vaccination in adult immune thrombocytopenia patients exposed to rituximab or to splenectomy. *Eur J Haematol* 2013;90:438-439.
 28. Vaccination schedule and recommendations from the "Haut conseil de la santé publique" in France 2009. Available at: http://www.invs.sante.fr/beh/2009/16_17/beh_16_17_2009.pdf. Accessed on July 1, 2014.
 29. Quan H, Sundararajan V, Halperin P, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 2005;43:1130-1139.
 30. Coignard-Biehler H, Lanternier F, Hot A, et al. Adherence to preventive measures after splenectomy in the hospital setting and in the community. *J Infect Public Health* 2011;4:187-194.
 31. Pickering J, Campbell H. An audit of the vaccination and antibiotic prophylaxis practices amongst patients splenectomised in lothian. *Health Bull (Edinb)* 2000;58:390.
 32. Brigden ML, Pattullo A, Brown G. Pneumococcal vaccine administration associated with splenectomy: the need for improved education, documentation, and the use of a practical checklist. *Am J Hematol* 2000;65:25-29.
 33. Ejstrup P, Kristensen B, Hansen JB, et al. Risk and patterns of bacteraemia after splenectomy: A population-based study. *Scand J Infect Dis* 2000;32:521.
 34. Langley JM, Dodds L, Fell D, Langley GR. Pneumococcal and influenza immunization in asplenic persons: A retrospective population-based cohort study 1990-2002. *BMC Infect Dis* 2010;10:219.
 35. Perricone C, Ceccarelli F, Neshet G, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: A review of reported cases. *Immunol Res* 2014;60:226-235.
 36. Rinaldi M, Perricone C, Ortega-Hernandez O-D, et al. Immune thrombocytopenic purpura: an autoimmune cross-link between infections and vaccines. *Lupus* 2014;23:554-567.
 37. Moulis G, Sommet A, Sailler L, et al. French association of regional pharmacovigilance centers. Drug-induced immune thrombocytopenia: A descriptive survey in the french Pharmacovigilance database. *Platelets* 2012;23:490-494.
 38. Assurance Maladie. Vaccinations 2014. Available at: <http://www.ameli-sante.fr/vaccinations/reaction-organisme-face-aux-virus.html>. Accessed on July 1, 2014.
 39. Arrêté du 11 juillet 2012 relatif à la mise en œuvre du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie. *J Officiel de la République Française* 2012;0171:texte 10. Available at: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026221180&dateTexte=&categorieLien=id>. Accessed on August 27, 2013.
 40. Arrêté du 19 juillet 2013 relatif à la mise en œuvre du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie. *J Officiel De La République Française* 2013;0187:texte 3.
 41. Blanchard-Rohner G, Pollard AJ. Sustaining immunity after immunization against encapsulated bacteria. *Hum Vaccin* 2008;4:309-312.
 42. Vaccination schedule and recommendations from the "Haut conseil de la santé publique" in France 2014. Available at: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_ministere_sante_2014.pdf. Accessed on July 1, 2014.



4.4. Evaluer le risque infectieux des différents traitements de la TI primaire chez

4.4.1. Préambule : Estimer la fonction de risque infectieux des corticoïdes

4.4.1.1. Points de Méthodes

- Schéma d'étude : étude cas -témoins nichée dans la cohorte FAITH
- Population :
 - Source de données : SNIIRAM, extractions 2009-2011 et 2010-2012
 - Population : patients dans la cohorte FAITH proprement dite (adultes incidents atteints de TI primaire et traités de façon persistante) entre le 1^{er} juillet 2009 et le 30 juin 2012, n=1805
 - Identification : algorithme de FAITH, étapes 1 à 6
- Définition des cas et des témoins :
 - Les cas étaient les patients avec une hospitalisation avec un code d'infection en diagnostic principal (voir article, Table S1)
 - Assortiment de deux témoins pour un cas sur l'âge (<65 ans versus ≥65 ans) et la date (mois et année) d'entrée dans la cohorte FAITH. L'assortiment sur la date d'entrée dans la cohorte permet une comparabilité des cas et des témoins en ce qui concerne la durée de la maladie (et donc la probabilité d'exposition aux traitements de la TI), ainsi que le risque variable de certaines infections saisonnières
 - La date index était pour les cas la date de première hospitalisation pour infection. La date index pour les témoins était la date index du cas correspondant
- Mesure de l'exposition aux corticoïdes :
 - Plusieurs mesures d'exposition : à la date index, dans le mois, les trois mois, les six mois précédant la date index, entre la date d'entrée et la date index
 - Relation dose-effet : dose cumulée reçue pendant les périodes d'exposition définies ci-dessus, exprimées en dose journalière moyenne en équivalent prednisone
- Analyses statistiques :
 - Régressions logistiques conditionnelles
 - Un modèle par définition d'exposition aux corticoïdes
 - Covariables : genre, présence de saignement grave au diagnostic, diabète, maladie pulmonaire, hépatique, rénale ou cardiaque chroniques (prise en compte séparément), expositions aux autres traitements de la TI

- Choix du meilleur modèle par le critère d'Akaike le plus bas²⁶⁵ et par comparaison entre les périodes (par exemple, parmi les patients exposés dans les trois mois avant la date index, comparaison des patients exposés dans le mois avant la date index *versus* ceux n'étant plus exposés dans le mois précédant la date index)
- Dans le meilleur modèle, estimation de l'effet-dose

4.4.1.2. Résultats clés

- 161 infections sont survenues au cours d'un suivi moyen de $18,5 \pm 6,8$ mois
 - Délai moyen de survenue : $8,7 \pm 6.1$ mois
 - Un tiers d'infections pulmonaires
 - 11 infections opportunistes
- Le meilleur modèle était l'exposition aux corticoïdes dans le mois avant la date index
 - OR ajusté : 2,48 [IC 95% : 1,61-3,83]
 - Effet dose : risque survenant dès des doses supra-physiologiques (≥ 5 mg d'équivalent prednisone quotidien) : *versus* <5 mg, OR ajusté : 2.09 [1.17-3.71].

4.4.1.3. Principales limites

- Sélection des patients : voir études précédentes
- Mesure des évènements : la valeur prédictive positive des infections en diagnostic principal dans le PMSI est excellente (0,97 ; IC 95% : 0,93-1,00 ; données personnelles non publiées). Leur valeur prédictive négative est inconnue, mais il n'y a pas de raison qu'il y ait une sous-estimation différentielle selon l'exposition aux traitements
- Mesure des expositions :
 - Absence de mesure de l'exposition aux corticoïdes durant les hospitalisations (médicaments non onéreux). Lorsqu'en analyses *post hoc* on introduit dans les modèles la variable « hospitalisation d'au moins 7 jours » (soit une exposition potentiellement significative aux corticoïdes durant une hospitalisation), cette variable est associée à la survenue d'infection avec le même poids que l'exposition aux corticoïdes mesurée, mais sans modifications du poids des autres variables. Cette association peut être liée soit à une exposition non mesurée aux corticoïdes, soit au simple fait d'être hospitalisé. Quoiqu'il en soit, la dose cumulée totale de corticoïdes est sous-estimée

- Dispensation n'est pas strictement synonyme d'exposition. Les doses cumulées ont été calculées sur les doses délivrées, sans prise en compte du schéma posologique de l'ordonnance (non recueilli dans le SNIIRAM)
- Le risque infectieux associé aux IgIV en analyses univariées est probablement lié à un biais d'indication
- Schéma d'étude :
 - Cette étude, réalisée afin d'estimer la fonction de risque des corticoïdes, manque de puissance pour mesurer le risque avec d'autres médicaments comme le rituximab
 - L'assortiment sur l'âge empêche la mesure de l'impact de cette variable sur le risque infectieux.

4.4.1.4. Ce qu'apporte cette étude

- Le risque infectieux lié aux corticoïdes dans la TI persistante primaire de l'adulte à un moment t est essentiellement lié à l'exposition aux corticoïdes dans le mois précédant ; le risque existe pour des doses supra-physiologiques
- Cette estimation de la fonction de risque des corticoïdes dans la TI nous a permis de déterminer comment définir l'exposition aux corticoïdes dans les modèles de Cox permettant d'évaluer le risque infectieux en vie réelle lié aux traitements de la TI et l'effet protecteur des vaccins (objectif suivant).

4.4.1.5. Article

Voir pages suivantes l'article publié dans PLoS ONE : Moulis G, Palmaro A, Sailer L, Lapeyre-Mestre M. Corticosteroid risk function of severe infection in primary immune thrombocytopenia adults. A nationwide nested case-control study.

RESEARCH ARTICLE

Corticosteroid Risk Function of Severe Infection in Primary Immune Thrombocytopenia Adults. A Nationwide Nested Case-Control Study

Guillaume Moulis^{1,2,3*}, Aurore Palmaro^{1,3}, Laurent Sailler^{1,2,3}, Maryse Lapeyre-Mestre^{1,3,4}

1 UMR 1027, INSERM, Université de Toulouse III, Faculté de Médecine, Toulouse, France, **2** Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France, **3** CIC 1436, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France, **4** Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Faculté de Médecine, Toulouse, France

* guillaume.moulis@univ-tlse3.fr



OPEN ACCESS

Citation: Moulis G, Palmaro A, Sailler L, Lapeyre-Mestre M (2015) Corticosteroid Risk Function of Severe Infection in Primary Immune Thrombocytopenia Adults. A Nationwide Nested Case-Control Study. PLoS ONE 10(11): e0142217. doi:10.1371/journal.pone.0142217

Editor: Joerg Lalus, Robert Bosch Hospital, GERMANY

Received: August 26, 2015

Accepted: October 19, 2015

Published: November 11, 2015

Copyright: © 2015 Moulis et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Data was obtained through the French National Health Insurance Scheme (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés - CNAMTS). Authorization by the Health Data Institute (Institut des Données de Santé - IDS) is mandatory to obtain SNIIRAM data. Contact information is available at: <http://www.institut-des-donnees-de-sante.fr/abstrac/>.

Funding: The authors have no support or funding to report.

Abstract

Corticosteroid (CS)-related infection risk in immune thrombocytopenia (ITP) is unknown. The aim of this study was to assess the adjusted CS risk function of severe infection in persistent or chronic primary ITP adults. We designed a nested case-control study in the FAITH cohort. This cohort is built through the French national health insurance database named SNIIRAM and includes all treated incident persistent or chronic primary ITP adults in France (ENCePP n°4574). Patients who entered the FAITH cohort between 2009 and 2012 were eligible (n = 1805). Cases were patients with infection as primary diagnosis code during hospitalization. Index date was the date of first hospitalization for infection. A 2:1 matching was performed on age and entry date in the cohort. Various CS exposure time-windows were defined: current user, exposure during the 1/3/6 months preceding index date and from the entry date. CS doses were converted in prednisone equivalent (PEQ). The cumulative CS doses were averaged in each time-window to obtain daily PEQ dosages. Each CS exposure definition was assessed using multivariate conditional regression models. During the study period, 161 cases (9 opportunistic) occurred. The model with the best goodness of fit was CS exposure during the month before the index date (OR: 2.48, 95% CI: 1.61–3.83). The dose-effect relation showed that the risk existed from averaged daily doses ≥ 5 mg PEQ (vs. <5 mg: 2.09, 95% CI: 1.17–3.71). The risk of infection was mainly supported by current or recent exposure to CS, even with low doses.

Introduction

Immune thrombocytopenia (ITP) is a bleeding disorder due to an autoimmune reaction directed against platelets and megakaryocytes [1,2]. It is referred to as “primary” when not associated to another disease (about 80% of ITPs) [1]. First-line treatment is based on

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

corticosteroids [3,4]. In case of severe bleeding, intravenous polyvalent immunoglobulin (IVIgs) is added [5]. In adults, 70% of ITPs become persistent (lasting ≥ 3 months) or chronic (lasting ≥ 12 months) [1,6–8]. Nowadays, several corticosteroid-sparing treatments targeting the immune system are available [3,4]. Splenectomy is the reference treatment for corticosteroid dependent or resistant ITP [4]. Rituximab, a monoclonal antibody directed against CD20 has been used since the 2000s. It was the leading non-corticosteroid treatment used during the persistency phase in France between 2009 and 2011 [9]. Immunosuppressants such as azathioprine, mycophenolate or cyclosporine are less frequently used [3,9]. Lastly, IVIg is not recommended as chronic treatment [3,4]. Nevertheless they are widely used in some countries [9].

However, these second-line treatments may take time to be effective. During this time, corticosteroids-dependent patients are still exposed to corticosteroids, which are secondarily tapered. Consequently, adult ITP adults may be persistently exposed to low dose corticosteroids during the initial management of ITP.

An increased risk of infection has been demonstrated in ITP patients [10–13]. The hazard ratio for 20-year mortality caused by infection in adult ITP patients has been estimated to 2.4 (95% confidence interval 95% CI: 1.0–5.7) as compared with the general population [14]. A study carried out in the General Practice Research Datalink patients between 1992 and 2005 with 1145 ITP showed that 19% of deaths were related to infection [15].

One might suppose that this high risk of infection in ITP is related to the exposure to immunosuppressive treatments or splenectomy [12,16–18]. Surprisingly, the risk associated with corticosteroid use [19] has not been assessed in ITP, albeit corticosteroids have been the cornerstone treatment of this disease for 60 years [20]. The infectious risk of splenectomy has never been adjusted on corticosteroid exposure [16–18]. In daily practice, rituximab is often used in patients with contra-indication for splenectomy [9,21]. The risk of infection on rituximab was reassuring in the sole phase II clinical trial [22], however some reports of rituximab use in “real-life” practice raised concerns about the risk of infection [23–25]. Once again, most of the patients who experienced severe infection were also exposed to corticosteroids.

The aim of this study was to assess the risk function of corticosteroid-related severe infection in persistent or chronic primary ITP adults, adjusted for splenectomy, rituximab, other immunosuppressant and intravenous immunoglobulin (IVIg) exposures.

Materials and Methods

We performed a nested case-control study in the so-called FAITH (French Adult Immune Thrombocytopenia: a French pHarmacoepidemiological study) cohort. This study is registered in the post-authorization survey registry of the European Network Centers for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) coordinated by the European Medicine Agency (study n°4574). Full protocol of the FAITH study has been described elsewhere [26]. STROBE checklist is indicated in [S1 File](#).

Data Source

The source of data was the French health insurance database, named *Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie* (SNIIRAM) [27]. This database contains individualized, anonymous and linkable data. These data are prospectively recorded for every patient benefitting from health care in France, thus virtually covering the entire French population (66 million inhabitants). They include data regarding demographics, long-term disabling diseases (LTD) allowing full medical expenditure reimbursement, hospitalizations, out-hospital procedures and drug dispensing (dates of dispensing, drug identifiers and numbers of units dispensed). Hospitalizations data include procedures, diagnosis codes (one principal, one related

and up to 30 associated diagnoses encoded with the International Classification of Disease, version 10 (ICD-10) and costly drugs dispensed such as rituximab or IVIg. Data regarding out- and in-hospital drug dispensing include the drug name, the dosage and the form, as well as the quantity delivered and the date of dispensing [27].

Population source

The patients' selection process has been described in details elsewhere [26]. Briefly, data of all the patients with at least one ITP code as LTD or during hospital stays (D69.3 code of the ICD-10) were extracted from the SNIIRAM between 2009 and 2012. The date of diagnosis was defined as the first diagnosis code or the first dispensing of ITP drug before the first diagnosis code, if any. After excluding patients with ambiguous or contradictory codes suggesting mis-coding, and after exclusion of secondary ITP, we restricted the cohort to incident and persistently treated patients [26]. Persistent treatment was defined by the exposure to any ITP treatments exceeding three consecutive months (corticosteroids, IVIg, dapsone, danazol, thrombopoietin receptor agonists or other immunosuppressants), to splenectomy or to rituximab. Follow-up started at the first exposure to persistent treatment (entry date in the cohort) [26]. For the present study, we analyzed the sample of patients included from the 1st July 2009 to the 30th June 2012.

Case-control design

Cases were patients who experienced a severe infection after the entry date in the cohort. Severe infection was defined by an in-hospital primary diagnosis with an ICD-10 code for infection (Table A in S2 File). This list of codes of infection as primary diagnosis has a predictive positive value of 97% (95% CI: 93–100%) in the SNIIRAM data (personal data). Cases' index date was the date of first severe infection. Controls were randomly selected among the patients without any severe infection during the follow-up and followed until the corresponding case's index date.

Two controls were matched to each case on the age at entry date in the cohort (<65 vs. ≥65 years), the year and the month of entry date in the cohort. This latter matching condition was used to control for seasonality and epidemics. Controls' index dates were index dates of the corresponding cases. Consequently, disease duration from entry date to index date was similar for cases and controls.

Corticosteroid exposure

For corticosteroids, we considered various time-windows: exposure at index date, exposure during 1, 3 or 6 months before the index date (defined as ever exposed during the 1/3/6 months before the index date) and any exposure from the entry date to the index date. Dispensed doses were converted in prednisone equivalent (PEQ). To assess the effect of cumulative exposure, the cumulative doses received during the quoted time-windows were averaged for each patient to obtain daily PEQ dosages.

Potential confounders

We identified splenectomy before index date through hospital procedures codes. We considered that a patient was exposed to rituximab during the six months following infusion, thus it is the period of maximal B-cell depletion with the maximal risk of infection [28]. However, we also carried out sensitivity analyses considering the 3-month and the 12-month periods after rituximab, as well as the "ever exposed" definition. For azathioprine, mycophenolate, cyclosporine

and IVIg, we searched exposure during the month before the index date. We also carried out sensitivity analyses using 3-, 6-, 12-month periods and the “ever exposed” definition.

Other covariates were gender, mucosal or internal bleeding at ITP onset (reflecting disease severity) [8] and comorbidities increasing the risk of infection: diabetes mellitus, chronic cardiac, lung, kidney and liver diseases (considered separately). Comorbidities were identified using algorithms validated in the SNIIRAM [29]. They combined LTD, in-hospital diagnosis codes, specific procedures (*i.e.* hemodialysis for severe chronic disease) and specific drugs dispensing (*i.e.* glucose lowering drugs for diabetes mellitus). Of note, patients with cancer, connective tissue disease, chronic viral infection and primary immune deficiency were considered as secondary ITP patients and were not included in the FAITH cohort [8,26].

Statistical Analysis

We performed a model of conditional logistic regression for each corticosteroid exposure time-window. Models’ goodness of fit was compared using the Akaike criterion [30]. We also compared the corticosteroid exposure time-windows in specific models so as to compare the effect of recent *versus* past exposure. Lastly, we explore the dose-effect relationship in the best model. All the models were adjusted for the potential confounders quoted above.

Non-costly drug dispensing during hospitalization stays is not recorded in the SNIIRAM. Therefore, we carried out sensitivity analyses adding in the models a variable corresponding to the occurrence of a hospitalization of at least 7 days between start of follow-up and index date, *i.e.* hospitalization at risk for a significant unmeasured corticosteroid exposure.

Calculations were carried out using SAS 9.4™ statistical software (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

Ethical considerations

This study received all mandatory authorizations according to French law (*Institut des Données de Santé* approval in March 2012, numbered 40; and *Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés* authorization in July 2012, decision numbered DE-2012-076 regarding the request numbered 1579257).

Results

Selection of the population

During the study period, 1805 incident primary ITP adults persistently treated entered the FAITH cohort. Mean age was 57.6 ± 21.3 years with 58.9% of females. Mean follow-up was 18.5 ± 6.8 months. One hundred and sixty-four patients (9.1% of all FAITH patients) had a severe infection and were matched to 321 controls. For three cases (2 gastro-intestinal infections and 1 pneumonia), no suitable match could be identified. All other cases had 2 controls except one case (one control only). Therefore, 482 patients were included the case-control study (161 cases and 321 controls).

Characteristics of cases and controls

The main characteristics of cases and controls are detailed in [Table 1](#). Mean disease duration from entry date until index date (date of severe infection) was 8.7 ± 6.1 months. Cases were more frequently males (57.1% vs. 44.2%, $p = 0.007$) and had more comorbidities. Cases were more frequently exposed to splenectomy, rituximab, immunosuppressants (azathioprine, mycophenolate or cyclosporine) and IVIg in the various time-windows, albeit not reaching

Table 1. Cases' and controls' characteristics.

Characteristics	Cases (n = 161)	Controls (n = 321)	p
Age at T0*, years, mean ± SD	69.0 ± 18.6	67.4 ± 18.3	matching
Females, n (%)	69 (42.9%)	179 (55.8%)	0.007
Mucosal bleeding at diagnosis, n (%)	13 (8.1%)	18 (5.6%)	0.30
Cardiac disease, n (%)	15 (9.3%)	21 (6.5%)	0.27
Chronic pulmonary disease, n (%)	17 (10.5%)	20 (6.2%)	0.092
Chronic kidney disease, n (%)	13 (8.1%)	9 (2.8%)	0.009
Chronic liver disease, n (%)	0	0	-
Diabetes mellitus, n (%)	15 (9.3%)	37 (11.5%)	0.46
Disease duration from T0* until the index date [†] , months, mean ± SD	8.7 ± 6.1	8.7 ± 6.1	matching
Exposure to splenectomy before the index date [†] , n (%)	10 (6.2%)	17 (5.3%)	0.72
Exposure to rituximab			
In the three months before the index date [†] , n (%)	20 (12.4%)	27 (8.4%)	0.161
In the six months before the index date [†] , n (%)	28 (17.4%)	39 (12.1%)	0.127
In the year before the index date [†] , n (%)	34 (21.1%)	69 (21.5%)	0.92
At any time from T0* until the index date, n (%)	41 (25.5%)	89 (27.5%)	0.60
Exposure to azathioprine, mycophenolate or cyclosporine			
In the month before the index date [†] , n (%)	5 (3.1%)	4 (1.2%)	0.169
In the three months before the index date [†] , n (%)	7 (4.3%)	8 (2.5%)	0.27
In the six months before the index date [†] , n (%)	7 (4.3%)	8 (2.5%)	0.27
At any time from T0* until the index date, n (%)	9 (5.6%)	8 (2.5%)	0.082
Exposure to intravenous immunoglobulin			
In the month before the date [†] , n (%)	22 (13.7%)	30 (9.3%)	0.149
In the three months the before index date [†] , n (%)	36 (22.6%)	55 (17.1%)	0.167
In the six months the before index date [†] , n (%)	47 (29.2%)	81 (25.2%)	0.35
At any time from T0* until the index date, n (%)	78 (48.4%)	152 (47.3%)	0.82

*T0: entry date in the FAITH cohort (date of start of persistent treatment for ITP).

[†]Index date: date of infection for cases.

Abbreviations: SD: standard deviation.

doi:10.1371/journal.pone.0142217.t001

statistical significance (Table 1). Nine patients were exposed to repeated courses of rituximab before index date (including 6 cases and 3 controls).

Infections

Infections are categorized in Table 2. Localizations accounting for more than 10% of infections were the lower respiratory (33.5%), the gastro-intestinal (16.8%), and the urinary tracts (13.0%) as well as the skin (12.4%). Ten patients presented opportunistic infections: 3 zosteres, 3 apertgilloses, 2 pneumocytoses, 2 tuberculoses and 1 varicella. Opportunistic infections that occurred are detailed in Table B in S2 File. No Progressive multifocal leukoencephalopathy was described.

Corticosteroid risk function of infection

Results of the univariate analyses are shown in Table C in S2 File. Results of the multivariate models are described in Table 3. Considering the various time-windows of exposure to corticosteroids in multivariate models, the Akaike criterion was the lowest for exposure during the month before the index date (adjusted odds ratio: 2.48, 95% CI: 1.61–3.83). For longer time-

Table 2. Description of severe infections that occurred during the follow-up of the 1805 incident primary ITP adults persistently treated who entered the FAITH cohort between the 1st of July 2009 and the 30th of June 2012.

Types of infection	n (%)
By site	
Pulmonary	54 (33.5%)
Gastro-intestinal tract	27 (16.8%)
Uro-genital tract	21 (13.0%)
Cutaneous	20 (12.4%)
Sepsis	11 (6.8%)
ENT/ocular	8 (5.0%)
Neurological	2 (1.2%)
Pyogenic arthritis	2 (1.2%)
Endocarditis	1 (0.6%)
By microorganism	
Gram-negative bacillus	7 (4.3%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5 (3.1%)
Varicella-zoster virus	4 (2.5%)
Influenza	3 (1.7%)
Aspergillosis	3 (1.7%)
Tuberculosis	2 (1.2%)
Pneumocystosis	2 (1.2%)
<i>Staphylococcus</i>	2 (1.2%)
Cytomegalovirus	2 (1.2%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (0.6%)
<i>Candida</i>	1 (0.6%)
Parvovirus	1 (0.6%)
Leishmaniosis	1 (0.6%)

doi:10.1371/journal.pone.0142217.t002

windows, the risk decreased nevertheless remained significant until the six-month time-window. When comparing the time-windows, there was no statistically significant increased risk among the patients exposed during the month before the index date whether current user or not at index date (adjusted odds ratio: 1.23, 95% CI: [0.63–2.40]). In contrast, there was a major risk of infection among the patients ever exposed during the 3 months prior to the index date when exposed during the month before the index date in comparison with those not exposed during the month before the index date (adjusted odds ratio: 3.42; 95% CI: [1.31–8.92]).

Then, we assessed the corticosteroid dose-effect relationship in the best model among the models previously quoted, considering corticosteroid exposure during the month before the index date. The analyses were also adjusted for corticosteroid past cumulative dose during the five months preceding the month before the index date. We identified a statistically significant association from an average daily dose ≥ 5 mg PEQ/day during the month before the index date (adjusted odds ratio: 2.09, 95% CI [1.17–3.71], $p = 0.01$). We did not find any impact of corticosteroid cumulative dose during the five months preceding the month before the index date (Table 4), as well as for corticosteroid cumulative dose from the entry date in the cohort until the month before the index date (sensitivity analysis, not shown).

Sensitivity analyses using the 3-, 6-, 12-month periods and the “ever exposed” definition for splenectomy, IVIg and immunosuppressants, as well as using the 3-month period, the 12-month period and the “ever exposed” definition for rituximab led to similar results (data not shown).

Table 3. Multivariate models* assessing the link between exposure to corticosteroids during the various time-windows and occurrence of severe infection. Each line shows the adjusted result of exposure to corticosteroids with a given time-window period.

Exposure to corticosteroids	OR [95% CI]	p	Akaike criteria
Time-window periods			
Exposure to corticosteroids at index date [†]	2.12 [1.39–3.23]	<0.001	337.553
Exposure to corticosteroids in the month before the index date [†]	2.48 [1.61–3.83]	<0.001	331.921
Exposure to corticosteroids in the 3 months before the index date [†]	1.96 [1.25–3.09]	0.003	341.189
Exposure to corticosteroids in the 6 months before the index date [†]	1.64 [1.01–2.64]	0.044	342.859
Exposure to corticosteroids from the cohort entry date until the index date [†]	1.22 [0.65–2.29]	0.53	346.674
Some comparisons across time-window periods			
Among patients with exposure in the month before the index date (n = 255, incl. 105 cases): current user vs. not current user at index date [†]	1.23 [0.63–2.40]	0.55	133.718
Among patients with exposure in the 3 months before the index date [†] (n = 300, incl. 113 cases): exposure in the month the before index date vs. no exposure in the month before the index date [†]	3.42 [1.31–8.92]	0.012	161.080
Among patients with exposure in the 6 months before the index date (n = 345, incl. 124 cases): exposure in the 3 months before the index date [†] vs. no exposure in the 3 months before the index date [†]	2.57 [0.95–7.00]	0.064	195.633

*Adjusted for mucosal or internal bleeding at diagnosis, lung disease, kidney disease, cardiac disease, diabetes mellitus, exposure to rituximab in the six months before index date, to azathioprine, mycophenolate, cyclosporine and polyvalent immunoglobulin in the month before index date as well as splenectomy before index date. Age and disease duration until index date were neutralized by matching.

[†]Index date: date of infection for cases.

Abbreviations: 95% CI: 95% confidence interval; OR: odds ratio.

doi:10.1371/journal.pone.0142217.t003

Of note, male gender was associated to severe infection in all multivariate models, with odds ratio ranging from 1.55 to 1.86. It was the sole covariate associated with severe infection in the final multivariate model (Table D in [S2 File](#)). Exposure to rituximab, immunosuppressants and IVIg as well as splenectomy could be removed from all multivariate models. However, rituximab exposure during the six months before index date was near to the significance threshold in the final multivariate model (adjusted odds ratio: 1.67, 95% CI [0.96–2.90], p<0.07; see Table E in [S2 File](#)).

Sensitivity analysis adding in the models the occurrence of hospitalization of at least 7 days led to similar results. However, this variable was independently associated with infection occurrence (Table F in [S2 File](#)).

Discussion

This study demonstrated that corticosteroid exposure was a leading factor associated with the occurrence of severe infection in incident primary ITP adults persistently treated. The risk function showed a maximal risk period in the month preceding the date of risk measure. The risk was present even in patients exposed to low, supraphysiologic daily doses (≥ 5 mg PEQ/day). This is an important finding as many physicians may have in mind that the infectious risk with corticosteroids is for short exposures above 20 mg PEQ daily, as noted in previous reports [31,32]. In contrast, past exposure prior to the month preceding the date of risk measure and past cumulative dose does not seem to play a major role in the occurrence of severe infection.

This risk function is similar to the one recently reported in older rheumatoid arthritis patients [33]. The increased risk with recent exposure might be explained by the effect of corticosteroids on innate immunity, which is rapidly reversed when the drug is stopped [19]. The increased risk for supra-physiological (≥ 5 mg PEQ/day) exposure to corticosteroids is an argument to support this finding in a pathophysiological perspective. A similar dose-effect

Table 4. Multivariate model* assessing the dose-effect relation between exposure to corticosteroids during the month before the index date and occurrence of severe infection.

Average daily dose of corticosteroids in the month before the index date †, mg PEQ	OR [95% CI]	p
Male gender	1.63 [1.11–2.40]	0.01
Average daily dose of corticosteroids in the month before the index date †, mg PEQ		0.003
<5	1	-
[5–10[2.09 [1.17–3.71]	0.01
≥10	1.99 [1.26–3.17]	0.003

*Adjusted for gender, mucosal or internal bleeding at diagnosis, lung disease, kidney disease, cardiac disease, diabetes mellitus, exposure to rituximab in the six months before index date, to azathioprine, mycophenolate, cyclosporine and polyvalent immunoglobulin in the month before index date, splenectomy before index date, as well as cumulative exposure to corticosteroids during the five months preceding the month before the index date. Age and disease duration until index date were neutralized by matching. Akaike criteria: 340.154.

†Index date: date of infection for cases.

Abbreviations: 95% CI: 95% confidence interval; OR: odds ratio.

doi:10.1371/journal.pone.0142217.t004

relationship has been demonstrated in rheumatoid arthritis after adjustment on other immunosuppressive treatments [33,34].

Importantly, 130 patients (27.0%) were exposed to rituximab during the study period, of whom 67 (13.9%) were exposed during the six months before index date. In the univariate analysis, there was a clear trend towards an increased risk of infection in the 6 months following rituximab (odds ratio: 1.51, 95% CI [0.90–2.56], $p = 0.1$). This trend was confirmed in the multivariate analysis (adjusted odds ratio: 1.67, 95% CI [0.96–2.90], $p < 0.07$). Consequently, we cannot exclude an increased risk with rituximab due to sample size. In the previously quoted French registry stemming from referral centers, 11 infections occurred among 248 ITP patients treated with rituximab (median time to infection: 4 months; range: 1–14 months). Among them, 7 patients were also exposed to corticosteroids at the time of infection [25]. Further larger population-based studies are needed to assess the adjusted rituximab risk function of infection. Similarly, the respective weight of splenectomy and exposure to immunosuppressants (azathioprine, mycophenolate and cyclosporine) could not be assessed in the multivariate models due to the few number of patients exposed to either treatment before the index date (respectively, $n = 27$ and $n = 19$).

Our study points the role of gender in the risk of infection. We have no clear explanation for this latter association. Unfortunately, detailed clinical data such as tobacco exposure are not recorded in the SNIIRAM. Cases had more comorbidities than controls, particularly of chronic pulmonary and chronic kidney disease. Chronic pulmonary disease may favor lung infections (accounting for one third of the infections observed in this study), and chronic kidney disease has been demonstrated as a risk factor for infection [35,36].

The pattern of severe infection sites was consistent with data from the Danish population-based study [11]. Of note, 9/161 (5.6%) of the severe infections we observed were opportunistic. The risk of varicella-zoster, parasitic ($n = 5$ in our study) and fungal infections has been reported in ITP patients [37–42]. It is explained by the effect of corticosteroids on innate immunity (for instance as regards the cases of aspergillosis) and on T-lymphocytes [19].

In sensitivity analyses adding in the models a variable corresponding to the occurrence of a hospitalization of at least 7 days between start of follow-up and index date, this variable was independently associated with severe infection occurrence. Three explanations may be suggested: i) hospitalization reflects a more severe ITP, or in patients with comorbidities with a higher baseline risk for infection, ii) hospitalization in itself may increase the risk of infection and iii) this association is due to unmeasured exposure to corticosteroids.

Some limitations should be discussed. As all studies conducted in health insurance databases, the identification of ITP patients relies on diagnosis codes. Possibility of miscoding cannot be fully excluded despite all cautions [8,26]. The current study includes persistently treated primary ITP adult patients. Thus, our results cannot be extended to all ITP patients. The codes of infections corresponded mostly to infection localization rather than to the microorganism in cause. Consequently, we could not stratify the analyses on the type of microorganism. We could not exclude that the risk may be different between bacterial, viral and parasitic infections. The nested case-control design was used to assess the corticosteroids risk function of severe infection. The effect of repeated rituximab courses and of rituximab after or before splenectomy has to be investigated in the long term. Cases and controls were matched on the age and on disease duration. Consequently, we could not assess the weights of these factors that have been demonstrated as linked to hospital stay or visit for infection in a previous population-based study in ITP [11]. Out of the 1805 patients included in the FAITH cohort, 28 died during follow-up at home without any hospitalization for infection. As the cause of death is not recorded in the SNIIRAM, we cannot rule out that these patients died due to infection without being considered as cases. Similarly, the lack of clinical data available in the SNIIRAM prevented us from adjusting on some disease characteristics such as detailed bleeding score to assess disease severity [5] or tobacco exposure. Examination and lab tests results are not recorded in the SNIIRAM. Consequently, we could not adjust the analysis on platelet count, that may be associated with the risk of infection [43–45]. We did not find any protective effect of IVIg, but a channeling bias (treatment with IVIg of patients with a higher baseline risk of infection) cannot be ruled out. Lastly, we used dispensing data to model drug exposure, and compliance could not be assessed.

Conclusions

This study suggests that corticosteroids were the main immunosuppressant associated with severe infection in primary ITP adults exposed to persistent treatment. Maintaining corticosteroid even at a supra-physiological dose is associated with severe infection. In contrast, the past cumulative dose does not seem to play a major role. These results sustain the use of corticosteroid-sparing agents in persistent or chronic ITP.

Supporting Information

S1 File. STROBE Checklist.

(DOC)

S2 File. Supplementary Tables.

Table A. International Classification of Diseases, version 10 (ICD-10) codes used for the identification of severe infections during hospital stays.

Table B. Description of opportunistic infections that occurred during the follow-up of the 1805 incident primary ITP adults persistently treated who entered the FAITH cohort between the 1st of July 2009 and the 30th of June 2012.

Table C. Univariate models assessing the link between exposure to corticosteroids during the various time-windows and covariates with the occurrence of severe infection.

Table D. Full multivariate model assessing the link between exposure to corticosteroids during the month before index date and occurrence of severe infection. This model had the lowest Akaike criterion value (331.921).

Table E. Full multivariate model assessing the link between exposure to corticosteroids during the month before index date and occurrence of severe infection, without withdrawal from the model of the exposure to rituximab in the month before index date.

Table F. Full multivariate model assessing the link between exposure to corticosteroids during the month before index date and occurrence of severe infection: sensitivity analysis adding the variable corresponding to the occurrence of a hospitalization of at least 7 days between start of follow-up and index date.

(DOCX)

Acknowledgments

The authors thank the *Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés* engineers who performed data extractions from the SNIRAM and Laurent Duchet who coordinated these extractions. Lastly, we thank Manuela Rueter for English editing.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: GM AP MLM LS. Performed the experiments: GM AP. Analyzed the data: GM AP MLM LS. Contributed reagents/materials/analysis tools: GM AP. Wrote the paper: GM AP MLM LS.

References

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113: 2386–2393. doi: [10.1182/blood-2008-07-162503](https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503) PMID: [19005182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19005182/)
2. Lo E, Deane S. Diagnosis and classification of immune-mediated thrombocytopenia. *Autoimmun Rev*. 2014; 13: 577–583. doi: [10.1016/j.autrev.2014.01.026](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.026) PMID: [24444701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24444701/)
3. 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: 168–186. doi: [10.1182/blood-2009-06-225565](https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-225565) PMID: [19846889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19846889/)
4. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117: 4190–4207. doi: [10.1182/blood-2010-08-302984](https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302984) PMID: [21325604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21325604/)
5. 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: 829–832. PMID: [15951296](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15951296/)
6. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996; 88: 3–40. PMID: [8704187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8704187/)
7. Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimò MT, Oliva F, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*. 1995; 98: 436–442. PMID: [7733121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7733121/)
8. Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 2014; 124: 3308–3315. doi: [10.1182/blood-2014-05-578336](https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-578336) PMID: [25305203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25305203/)
9. 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: 168–173. doi: [10.1016/j.autrev.2014.10.017](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.017) PMID: [25461471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25461471/)
10. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001; 97: 2549–2554. PMID: [11313240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11313240/)

11. Nørgaard M, Jensen AØ, Engebjerg MC, Farkas DK, Thomsen RW, Cha S, et al. Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Blood*. 2011; 117: 3514–3520. doi: [10.1182/blood-2010-10-312819](https://doi.org/10.1182/blood-2010-10-312819) PMID: [21263148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21263148/)
12. Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013; 121: 4782–4790. doi: [10.1182/blood-2012-12-467068](https://doi.org/10.1182/blood-2012-12-467068) PMID: [23637127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23637127/)
13. Hu M-H, Yu Y-B, Huang Y-C, Gau J-P, Hsiao L-T, Liu J-H, et al. Absolute lymphocyte count and risk of short-term infection in patients with immune thrombocytopenia. *Ann Hematol*. 2014; 93: 1023–1029. doi: [10.1007/s00277-014-2014-3](https://doi.org/10.1007/s00277-014-2014-3) PMID: [24441917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24441917/)
14. Frederiksen H, Maegbaek ML, Nørgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2014; 166: 260–267. doi: [10.1111/bjh.12869](https://doi.org/10.1111/bjh.12869) PMID: [24690142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24690142/)
15. Schoonen WM, 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: 235–244. doi: [10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x) PMID: [19245432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19245432/)
16. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood*. 2004; 104: 2623–2634. PMID: [15217831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15217831/)
17. Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, Wayne B, Chalmers J, Jones IG, et al. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med*. 2006; 119: 276.e1–7.
18. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Jacobsen J, Fryzek JP, et al. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 546–555. PMID: [19841456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19841456/)
19. Cutolo M, Seriolo B, Pizzorni C, Secchi ME, Soldano S, Paolino S, et al. Use of glucocorticoids and risk of infections. *Autoimmun Rev*. 2008; 8: 153–155. doi: [10.1016/j.autrev.2008.07.010](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2008.07.010) PMID: [18703175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18703175/)
20. Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *Br J Haematol*. 2011; 153: 437–450. doi: [10.1111/j.1365-2141.2010.08562.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08562.x) PMID: [21466538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21466538/)
21. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*. 2012; 120: 960–969. doi: [10.1182/blood-2011-12-309153](https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-309153) PMID: [22740443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22740443/)
22. Godeau B, Porcher R, Fain O, Lefrère F, Fenaux P, Cheze S, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 2008; 112: 999–1004. doi: [10.1182/blood-2008-01-131029](https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-131029) PMID: [18463354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18463354/)
23. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 25–33. PMID: [17200219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17200219/)
24. Moulis G, Sailler L, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Derumeaux H, Adoue D. Rituximab versus splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia: an adjusted comparison of mortality and morbidity. *Am J Hematol*. 2013; 89:41–6. doi: [10.1002/ajh.23580](https://doi.org/10.1002/ajh.23580) PMID: [24038066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24038066/)
25. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, Terriou L, Viillard J-F, Cheze S, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood*. 2014; 124: 3228–3236. doi: [10.1182/blood-2014-06-582346](https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-582346) PMID: [25293768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25293768/)
26. Moulis G, Sailler L, Adoue D, Lapeyre-Mestre M. Pharmacoeconomics of Immune Thrombocytopenia: protocols of FAITH and CARMEN studies. *Thérapie*. 2014; 69: 437–448. doi: [10.2515/therapie/2014056](https://doi.org/10.2515/therapie/2014056) PMID: [25285364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25285364/)
27. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne*. 2015; 36:411–7 doi: [10.1016/j.revmed.2014.11.009](https://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.11.009) PMID: [25547954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25547954/)
28. Gottenberg J-E, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 2625–2632. doi: [10.1002/art.27555](https://doi.org/10.1002/art.27555) PMID: [20506353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20506353/)
29. Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, Weill A, Ricordeau P, Alla F, et al. Score de Charlson à partir des données du Sniiram chaînées au PMSI : faisabilité et valeur pronostique sur la mortalité à un an. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. 2013; S9.
30. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Automat Contr*. 1974; 19: 716–723.
31. Grossi O, Généreau T. Glucocorticoids and . . . infections, doping, surgery, sexuality. *Rev Med Interne*. 2013; 34: 269–278. doi: [10.1016/j.revmed.2012.12.008](https://doi.org/10.1016/j.revmed.2012.12.008) PMID: [23415059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23415059/)

32. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis.* 1989; 11: 954–963. PMID: [2690289](#)
33. Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp M-E, Ray DW, Bernatsky S, Suissa S, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 1128–1133. doi: [10.1136/annrheumdis-2011-200702](#) PMID: [22241902](#)
34. Dixon WG, Kezouh A, Bernatsky S, Suissa S. The influence of systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 956–960. doi: [10.1136/ard.2010.144741](#) PMID: [21285116](#)
35. Collins AJ, Chen S-C, Gilbertson DT, Foley RN. CKD surveillance using administrative data: impact on the health care system. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2009; 53: S27–36.
36. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatol Oxf Engl.* 2013; 52: 53–61.
37. Apostolidis J, Tsandekidi M, Kousiafes D, Pagoni M, Mitsouli C, Karmiris T, et al. Short-course corticosteroid-induced pulmonary and apparent cerebral aspergillosis in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2001; 98: 2875–2877.
38. Nakano T, Fukuyama S, Inoue K, Inoue H, Hagimoto N, Fujita M, et al. A case of sarcoidosis and idiopathic thrombocytopenic purpura accompanied with invasive pulmonary aspergillosis. *Nihon Koky ki Gakkai Zasshi J Jpn Respir Soc.* 2002; 40: 945–949.
39. Tsai H-C, Lee SS-J, Wann S-R, Chen Y-S, Wang J-S, Liu Y-C. Invasive pulmonary aspergillosis with cerebral abscess in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Chin Med Assoc JCMA.* 2006; 69: 278–281. PMID: [168863015](#)
40. Fianchi L, Rossi E, Murri R, De Stefano V, Pagano L, Leone G. Severe infectious complications in a patient treated with rituximab for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol.* 2007; 86: 225–226. PMID: [17031685](#)
41. Papadopoulos A, Ntaios G, Kaiafa G, Girtovitis F, Charisopoulos G, Chryssogonidis I. Fatal pulmonary and cerebral aspergillosis after a short course of corticosteroids for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol.* 2008; 87: 685–686. doi: [10.1007/s00277-008-0452-5](#) PMID: [18317759](#)
42. Nikkels AF, Frère P, Rakic L, Fassotte M, Evrard B, De Mol P, et al. Simultaneous reactivation of herpes simplex virus and varicella-zoster virus in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Dermatol Basel Switz.* 1999; 199: 361–364.
43. Morrell CN, Aggrey AA, Chapman LM, Modjeski KL. Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells. *Blood.* 2014; 123: 2759–2767. doi: [10.1182/blood-2013-11-462432](#) PMID: [24585776](#)
44. de Stoppelaar SF, van 't Veer C, Claushuis TAM, Albersen BJA, Roelofs JJTH, van der Poll T. Thrombocytopenia impairs host defense in gram-negative pneumonia-derived sepsis in mice. *Blood.* 2014; 124: 3781–3790. doi: [10.1182/blood-2014-05-573915](#) PMID: [25301709](#)
45. Wu Q, Ren J, Wang G, Li G, Anjum N, Hu D, et al. Effect of Persistent Thrombocytopenia on Mortality in Surgical Critical Care Patients: A Retrospective Study. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* Forthcoming 2015.

SUPPORTING INFORMATION – S1 FILE

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation	Page
Title and abstract	1	(a) Indicate the study’s design with a commonly used term in the title or the abstract	1-2
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	2-3
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	4-5
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	5
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	5
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	5-6
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	6-7, Appendix Table 1
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	7
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	7-8
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	6-7
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	7-8
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	n/a
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	7-8
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	8
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	7-8
		(c) Explain how missing data were addressed	n/a
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	8

Case-control study—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed
Cross-sectional study—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy

(e) Describe any sensitivity analyses

7-8

Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	8
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	8
		(c) Consider use of a flow diagram	-
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	8-9 and Tables 1 & 2, Appendix Table 2
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	None
		© <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	9
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time	n/a
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	9-10, Table 1
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures	n/a
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	9-10, Tables 3 & 4, Appendix Table 3
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	9-10, Tables 3 & 4
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	n/a
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	9, Appendix Tables 4 & 5
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	10-11
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	11-12
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	11-12
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	12-13
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	14

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

SUPPORTING INFORMATION – S2 FILE

Table A. International Classification of Diseases, version 10 (ICD-10) codes used for the identification of severe infections during hospital stays.

ICD-10 label	ICD-10 codes
Certain infectious diseases	A00-B99
Nervous system infections	G00-G07, G53.0, G53.1, G63.0, G73.4, G94.0
Ophthalmological infections	H00, H05.0, H06.1, H10.0, H13.0, H13.1, H19.0-H19.2, H22.0, H32.0, H44.0, H44.1, H45.1, H58.8, H59.8
Ear, Nose, Throat infections	H60.0-H60.3, H62.0-H62.4, H66.0-H66.4, H67.0, H67.1, H70, H75.0, H94.0, J32, J34.0, J36, J37.8, J39.0, J39.1, K04.0, K04.1, K04.4, K04.6, K04.7, K05.2, K11.3, K11.2
Cardiovascular system infections	I30.1, I32.0, I32.1, I33, I38, I40.0, I41.0-I41.2, I98.0, I98.1
Upper respiratory tract	J00-J06
Lung infections	J09-J18, J20-J22, J85.0-J85.2, J86
Gastro-intestinal infections	D73.3, K23.0, K23.1, K35-K37, K57, K61, K63.0, K63.1, K65, K67, K75.0, K77.0, K80.0, K80.1, K80.3, K81, K87.1, K93.0, K93.1
Dermatological infections	L00-L08
Musculoskeletal system infections	M00, M01, M60.0, M63.0-M63.2, M65.0, M65.1, M68.0, M71.0, M71.1, M73.0, M73.1, M86, M90.0-M90.2
Urinary and gynecologic tract infections	N08.0, N10, N12, N13.6, N15.1, N16.0, N22.0, N29.0, N29.1, N30.0, N33, N34, N39.0, N41, N43.1, N45, N48.1, N48.2, N49, N51, N61, N70-N76, N77.0, N77.1
Infections during pregnancy (only for the mother)	O23, O75.3, O85, O86, O91, O98
Others	U80, U81, U88, U89

Table B. Description of opportunistic infections that occurred during the follow-up of the 1805 incident primary ITP adults persistently treated who entered the FAITH cohort between the 1st of July 2009 and the 30th of June 2012.

Infection	Site	Age	Gender	Comorbidities	Mucosal or internal bleeding at diagnosis	Time from entry in the cohort* to infection (months)	Drug exposure
<i>Pneumocystis</i>							
1	-	26	Male	Chronic kidney disease	No	12	<ul style="list-style-type: none"> • CS (current user, for 12 months) • CsA (current user, for 7 months)
2	-	66	Female	Stroke	Yes	4	<ul style="list-style-type: none"> • Splenectomy 4 months ago • RTX 2.5 months ago
<i>Tuberculosis</i>							
1	Miliary	72	Female	No	Yes	6	<ul style="list-style-type: none"> • RTX 5 months ago
2	Ocular	79	Male	No	No	17	<ul style="list-style-type: none"> • CS past user (during 1 year, stopped 6 months ago)
<i>Aspergillosis</i>							
1	Not specified	65	Male	No	No	21	<ul style="list-style-type: none"> • CS past user (during 6 months, stopped 5 months ago) • RTX 1 month ago
2	Pulmonary	71	Male	No	No	13	<ul style="list-style-type: none"> • CS past user (during 11 months, stopped 6 months ago) • RTX 4 months ago
3	Pulmonary, invasive	69	Male	Lung disease	No	6.5	<ul style="list-style-type: none"> • CS (current user, for 7 months)
<i>VZV</i>							
1	Zoster	75	Male	Ischemic cardiac disease	No	1.5	<ul style="list-style-type: none"> • CS user during the month before

								infection but not current user, for 1.5 months)
2	Zoster	85	Male	No	No	5		• Splenectomy 3 months ago
3	Varicella	82	Female	No	No	8		• CS (current user, for 10 months)
4	Zoster	73	Male	Ischemic cardiac disease	No	5		• CS (current user, for 6 months)

*Entry date in the FAITH cohort: date of start of persistent treatment for immune thrombocytopenia.

Abbreviations: CS: corticosteroids; CsA: cyclosporine; PEQ: prednisone equivalent; RTX: rituximab; VZV: varicella-zoster virus.

Table C. Univariate models assessing the link between exposure to corticosteroids during the various time-windows and covariates with the occurrence of severe infection.

Characteristics	OR [95% CI]	p
Males	1.64 [1.12-2.39]	0.010
Mucosal bleeding at diagnosis,	1.46 [0.71-3.03]	0.30
Cardiac disease	1.48 [0.73-2.97]	0.27
Lung disease	1.76 [0.90-3.44]	0.098
Kidney disease	3.09 [1.27-7.49]	0.013
Diabetes mellitus	0.78 [0.42-1.48]	0.44
Exposure to corticosteroids		
Current user at index date [†]	1.98 [1.31-2.97]	<0.001
In the month before index date [†]	2.34 [1.53-3.56]	<0.001
In the three months before index date [†]	1.85 [1.19-2.89]	<0.001
In the six months before index date [†]	1.63 [1.01-2.61]	0.044
At any time from T0* until index date	1.25 [0.67-2.33]	0.48
Among patients with exposure in the month before index date [†] (n=255): current user vs. not current user at index date [†]	1.16 [0.60-2.22]	0.66
Among patients with exposure in the 3 months before index date [†] (n=300): exposure in the month before index date [†] vs. no exposure in the month before index date [†]	3.20 [1.28-8.00]	0.013
Among patients with exposure in the 6 months before index date [†] (n=345): exposure in the 3 months before index date [†] vs. no exposure in the 3 months before index date [†]	2.44 [0.97-6.15]	0.059
Among patients with exposure from T0* to index date [†] (n=427): exposure in the 6 months before index date [†] vs. no exposure in the 6 months before index date [†]	1.97 [1.02-3.79]	0.042
Daily dose at index date [†] , mg PEQ		0.001
<5	1	-
[5-10[1.20 [0.55-2.60]	0.64
[10-20[3.21 [1.43-7.17]	0.004
[20-30[3.12 [1.48-6.56]	0.003
≥30	2.26 [1.26-4.04]	0.006
Averaged daily dosage in the month before index date [†] , mg PEQ		0.002
<5	1	-

[5-10[2.08 [1.17-3.68]	0.012
≥10	2.01 [1.27-3.18]	0.003
Averaged daily dosage in the 3 months before index date [†] , mg PEQ		0.066
<5	1	-
[5-10[1.16 [0.61-2.18]	0.65
≥10	1.66 [1.08-2.56]	0.020
Averaged daily dosage in the 6 months before index date [†] , mg PEQ		0.058
<5	1	-
[5-10[1.42 [0.75-2.68]	0.28
≥10	1.72 [1.09-2.70]	0.019
Averaged daily dosage from T0* until index date [†] , mg PEQ		0.110
<5	1	-
[5-10[1.11 [0.59-2.10]	0.75
≥10	1.62 [1.00-2.63]	0.052
Splenectomy before index date[†]	1.22 [0.51-2.93]	0.61
Exposure to rituximab in the six months before index date[†]	1.51 [0.90-2.56]	0.120
Exposure to immunosuppressant in the month before index date[†]	2.50 [0.67-9.31]	0.172
Exposure to intravenous immunoglobulin in the month before index date[†]	1.66 [0.87-3.17]	0.121

* T0: entry date in the FAITH cohort (date of start of persistent treatment for immune thrombocytopenia).

[†]Index date: date of infection for cases.

Abbreviations: 95% CI: 95% confidence interval; OR: odds ratio.

Table D. Full multivariate model* assessing the link between exposure to corticosteroids during the month before index date and occurrence of severe infection. This model had the lowest Akaike criterion value (331.921).

Variables	OR [95% CI]	<i>p</i>
Male gender	1.77 [1.20-2.62]	0.004
Exposure to corticosteroids in the month before index date [†]	2.48 [1.61-3.83]	<0.001

*Adjusted for mucosal or internal bleeding at diagnosis, lung disease, kidney disease, cardiac disease, diabetes mellitus, exposure to rituximab in the six months before index date, to azathioprine, mycophenolate, cyclosporine and polyvalent immunoglobulin in the month before index date, as well as splenectomy before index date. Age and disease duration until index date were neutralized by matching.

[†]Index date: date of infection for cases.

Abbreviations: 95% CI: 95% confidence interval; OR: odds ratio.

Table E. Full multivariate model* assessing the link between exposure to corticosteroids during the month before index date and occurrence of severe infection, without withdrawal from the model of the exposure to rituximab in the month before index date.

Variables	OR [95% CI]	<i>p</i>
Male gender	1.78 [1.20-2.63]	0.004
Exposure to corticosteroids in the month before index date [†]	2.57 [1.66-3.97]	<0.001
Rituximab to rituximab in the six months before index date [†]	1.67 [0.96-2.90]	<0.07

*Adjusted for mucosal or internal bleeding at diagnosis, lung disease, kidney disease, cardiac disease, diabetes mellitus, exposure to rituximab in the six months before index date, to azathioprine, mycophenolate, cyclosporine and polyvalent immunoglobulin in the month before index date, as well as splenectomy before index date. Age and disease duration until index date were neutralized by matching.

[†]Index date: date of infection for cases.

Abbreviations: 95% CI: 95% confidence interval; OR: odds ratio.

Table F. Full multivariate model* assessing the link between exposure to corticosteroids during the month before index date and occurrence of severe infection: sensitivity analysis adding the variable corresponding to the occurrence of a hospitalization of at least 7 days between start of follow-up and index date.

Variables	OR [95% CI]	<i>p</i>
Male gender	1.67 [1.12-2.48]	0.012
Exposure to corticosteroids in the month before index date [†]	2.59 [1.67-4.05]	<0.0001
Hospitalization of at least 7 days	2.63 [1.67-4.14]	<0.0001

*Adjusted for mucosal or internal bleeding at diagnosis, lung disease, kidney disease, cardiac disease, diabetes mellitus, exposure to rituximab in the six months before index date, to azathioprine, mycophenolate, cyclosporine and polyvalent immunoglobulin in the month before index date, as well as splenectomy before index date. Age and disease duration until index date were neutralized by matching.

[†]Index date: date of infection for cases.

Abbreviations: 95% CI: 95% confidence interval; OR: odds ratio.

4.4.2. Evaluer le risque d'infections des traitements et l'effet préventif des vaccinations chez les patients non splénectomisés

4.4.2.1. Points de Méthodes

- Schéma d'étude : étude de cohorte
- Population :
 - Source de données : SNIIRAM, extractions 2009-2011 et 2010-2012
 - Population : patients dans la cohorte FAITH proprement dite (adultes incidents atteints de TI primaire et traités de façon persistante) entre le 1^{er} juillet 2009 et le 30 juin 2012, n=1805
 - Identification : algorithme de FAITH, étapes 1 à 6
- Définition des infections :
 - Infection grave : une hospitalisation avec un code d'infection en diagnostic principal (voir article précédent, Table S1)
 - Infection non grave : *proxy* : délivrance ambulatoire d'antibiotique
- Mesure de l'exposition aux traitements et aux vaccins :
 - Analyses dépendantes du temps
 - Pour les corticoïdes : exposition dans le mois suivant la délivrance (*cf.* Préambule 4.2.3)
 - Pour le rituximab : exposition dans les six mois suivant une perfusion
 - Pour les IgIV : exposition dans le mois suivant une perfusion
 - Mesure de l'exposition aux vaccins contre la grippe et le pneumocoque : au moins un mois avant la date de censure ; vaccination considérée comme nulle si survenant dans les 6 mois suivant une perfusion de rituximab^{160,266}
- Analyses statistiques :
 - Modèle de Cox
 - Date de début de suivi : date d'entrée dans la cohorte FAITH
 - Censure : évènement, décès, fin de suivi
 - Covariables : âge, genre, présence de saignement muqueux au diagnostic, diabète, maladie pulmonaire, hépatique, rénale ou cardiaque chroniques (prises en compte séparément)

- Analyse de sensibilité restreinte aux infections pulmonaires pour les infections graves

4.4.2.2. Résultats clés

- Population d'étude :
 - Les caractéristiques sont décrites dans le Tableau 18
 - Suivi moyen : 18,5 ± 6,8 mois

Tableau 18. Description de la cohorte FAITH 2009-2012 (n=1805).

Variabiles	Valeurs
Age à T0*, années, médiane ± IIQ	60,1 ± 37,1
Femmes, n (%)	1063 (58,9%)
Saignement muqueux au diagnostic, n (%)	75 (4,2%)
Score de comorbidités de Charlson adapté au SNIIRAM	
0, n (%)	1200 (66,5%)
]0-2], n (%)	382 (21,2%)
]2-4], n (%)	180 (10,0%)
>4, n (%)	43 (2,4%)
Comorbidités	
Insuffisance cardiaque chronique, n (%)	51 (2,8%)
Maladie pulmonaire chronique, n (%)	118 (6,5%)
Diabète, n (%)	171 (9,5%)
Insuffisance rénale chronique, n (%)	62 (3,4%)
Maladie chronique du foie, n (%)	48 (2,6%)
Décédés pendant le suivi, n (%)	89 (4,9%)
Exposition aux traitements avant splénectomie	
Rituximab, n (%)	681 (37,7%)
IgIV, n (%)	1035 (57,3%)
AR-TPO, n (%)	277 (15,3%)
Romiplostim, n (%)	179 (9,9%)
Eltrombopag, n (%)	131 (7,2%)
Immunosuppresseurs, n (%)	90 (5,0%)
Azathioprine, n (%)	55 (3,0%)
Mycophenolate, n (%)	41 (2,3%)
Dapsone, n (%)	180 (10,0%)
Danazol, n (%)	140 (7,7%)
Hydroxychloroquine, n (%)	110 (6,1%)

*Date d'entrée dans la cohorte FAITH (début de suivi).

Abréviations : AR-TPO : agonistes du récepteur de la thrombopoïétine ; IgIV : immunoglobulines intraveineuses ; IIQ : intervalle interquartiles ; SNIIRAM : système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie.

- Infections graves (n=161) :
 - Incidence : 6,3/100 patients-années
 - Dont 39,7% respiratoires (voir étude précédente, Tableau 2 de l'article)
 - Modèles de Cox (Tableau 19)
 - Les facteurs associés au risque d'infection en analyse multivariée étaient : l'âge élevé, le genre masculin, la présence de saignement muqueux au diagnostic (reflet de la gravité de la maladie), l'existence d'une maladie pulmonaire chronique et d'une insuffisance rénale chronique sous-jacentes, l'exposition aux corticoïdes, l'exposition au rituximab
 - Effet protecteur des vaccinations contre le pneumocoque et la grippe
 - Stabilité des résultats après restriction aux infections graves pulmonaires
 - Excès de risque associé avec les IgIV, probablement par biais d'indication
 - En analyse de sensibilité en considérant l'exposition aux vaccins lorsqu'ils sont délivrés dans les 6 mois suivant une délivrance de rituximab, les résultats sont similaires, hormis le fait que la vaccination contre la grippe n'est plus significativement protectrice des infections graves

Tableau 19. Modèles de Cox univariés et multivarié analysant les facteurs associés à la survenue d'infection grave.

Variables	Analyses univariées		Analyse multivariée	
	HR [IC 95%]	p	HR [IC 95%]	p
Age à T0*, pour une augmentation d'un an	1,03 [1,02-1,04]	<0,0001	1,03 [1,02-1,04]	<0,0001
Genre masculin	2,00 [1,45-2,75]	<0,0001	1,73 [1,25-2,40]	0,0010
Saignement muqueux au diagnostic	2,14 [1,19-3,85]	0,0115	1,91 [1,05-3,46]	0,0343
Maladie cardiaque chronique	1,67 [1,14-2,45]	0,0089	-	-
Maladie pulmonaire chronique	1,53 [1,02-2,29]	0,0380	1,60 [1,06-2,42]	0,0244
Insuffisance rénale chronique	2,19 [1,47-3,28]	0,0001	1,64 [1,08-2,49]	0,0211
Diabète	1,06 [0,62-1,81]	0,8285	-	-
Exposition au rituximab	3,43 [2,24-5,24]	<0,0001	2,60 [1,67-4,03]	<0,0001
Exposition aux corticoïdes	5,42 [3,94-7,46]	<0,0001	3,83 [2,76-5,31]	<0,0001
Exposition aux immunosuppresseurs	1,86 [0,76-4,54]	0,1720	-	-
Exposition aux IgIV	7,61 [4,83-11,99]	<0,0001	2,98 [1,86-4,77]	<0,0001
Vaccination antipneumococcique	0,35 [0,19-0,65]	0,0009	0,38 [0,20-0,73]	0,0032
Vaccination antigrippale	0,76 [0,50-1,14]	0,1868	0,42 [0,27-0,64]	<0,0001

*Date d'entrée dans la cohorte FAITH (début de suivi).

Abréviations: HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalle de confiance à 95%; IgIV: immunoglobulines intraveineuses.

- Infections non graves (n=1227) :
 - Incidence : 8,4/100 patients-mois
 - Antibiotiques traceurs : Tableau 20

Tableau 20. Antibiotiques traceurs d'une première infection non grave.

Nom (ATC*)	Code ATC*	n (%)
Pénicillines	J01C	538 (43.85%)
Macrolides, lincosamides et streptogramines	J01F	217 (17.69%)
Béta-lactamines non pénicillines	J01D	154 (12.55%)
Quinolones	J01M	136 (11.08%)
Autres antibactériens	J01X	62 (5.05%)
Sulfonamides et triméthopriime	J01E	49 (3.99%)
Combinaisons d'antibactériens	J01R	44 (3.59%)
Tétracyclines	J01A	21 (1.71%)
Aminoglycosides	J01G	6 (0.49%)

* Classification *Anatomic, Therapeutic, Chemical* de l'Organisation Mondiale pour la Santé.

- Modèles de Cox (Tableau 21) :
 - Les facteurs associés au risque d'infection étaient : l'âge de 65 ans et plus, l'existence d'une maladie pulmonaire chronique sous-jacente, l'exposition aux corticoïdes et l'exposition au rituximab
 - Effet protecteur des vaccinations contre le pneumocoque et la grippe
 - Excès de risque associé avec les IgIV, probablement par biais d'indication
 - En analyse de sensibilité en considérant l'exposition aux vaccins lorsqu'ils sont délivrés dans les 6 mois suivant une délivrance de rituximab, les résultats sont similaires.

Tableau 21. Modèles de Cox univariés et multivarié analysant les facteurs associés à la survenue d'infection non grave.

Variables	Analyses univariées		Analyse multivariée	
	HR [IC 95%]	p	HR [IC 95%]	p
Age à T0* ≥65 ans	1.14 [1.02-1.27]	0.0232	1.20 [1.06-1.35]	0.0031
Genre masculin	0.94 [0.84-1.05]	0.2935	-	-
Saignement muqueux au diagnostic	0.93 [0.70-1.24]	0.6282	-	-
Maladie cardiaque chronique	1.15 [0.95-1.39]	0.1566	-	-
Maladie pulmonaire chronique	1.45 [1.23-1.70]	<0.0001	1.49 [1.27-1.75]	<0.0001
Insuffisance rénale chronique	1.10 [0.89-1.37]	0.3735	-	-
Diabète	1.04 [0.86-1.26]	0.6654	-	-
Exposition au rituximab	1.45 [1.25-1.69]	<0.0001	1.49 [1.28-1.74]	<0.0001
Exposition aux corticoïdes	2.42 [2.18-2.74]	<0.0001	2.46 [2.19-2.76]	<0.0001
Exposition aux immunosuppresseurs	1.16 [0.77-1.76]	0.4715	-	-
Exposition aux IgIV	1.86 [1.58-2.20]	<0.0001	1.76 [1.49-2.08]	<0.0001
Vaccination antipneumococcique	0.54 [0.43-0.66]	<0.0001	0.52 [0.43-0.65]	<0.0001
Vaccination antigrippale	0.60 [0.50-0.71]	<0.0001	0.49 [0.41-0.59]	<0.0001

*Date d'entrée dans la cohorte FAITH (début de suivi).

Abréviations : HR : *hazard ratio* ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; IgIV : immunoglobulines intraveineuses.

4.4.2.3. Principales limites

- Voir étude précédente.

4.4.2.4. Ce qu'apporte cette étude

- Cette étude montre que les deux facteurs non médicamenteux les plus associés au risque d'infection sont l'âge élevé et une maladie pulmonaire sous-jacente.
- Les corticoïdes et le rituximab sont les deux facteurs de risque médicamenteux majeurs d'infections graves et non graves.
- Cette étude est la première étude populationnelle à montrer une efficacité des vaccins antipneumococcique et antigrippal dans la TI primaire nécessitant un traitement persistant à chronique.

5. Perspectives

5.1. Etude FAITH

- Etude EVAL-ITIS
 - Etude de validation à l'échelon de Midi-Pyrénées de l'algorithme utilisé dans le SNIIRAM pour identifier les TI incidentes
 - Dernières autorisations réglementaires obtenues le 11 août 2015.
- Etudes pharmaco-épidémiologiques sur la TI incidente
 - Comparaison de la morbi-mortalité de la TI et de ses déterminants à la population générale à l'échelle de France
 - Etude du risque d'induction de TI après vaccinations (méthodologie : *self-controlled case-series*)
- Risque de thrombose au cours de la TI primaire de l'adulte
 - Evaluation du risque de thrombose en vie réelle selon les traitements de la TI
 - Comparaison avec la population générale (excès de risque de thrombose artérielle ?)
- Comparaison des stratégies thérapeutiques de deuxième ligne
 - Efficacité
 - Sécurité
 - Ratio coût-efficacité différentiel

5.2. Etude CARMEN

- Poursuite de l'étude de l'épidémiologie clinique sur le long terme
- Comparaison des stratégies thérapeutiques de deuxième ligne en vie réelle
 - Efficacité : critères cliniques détaillés (score hémorragique), numérations plaquettaires, qualité de vie
 - Sécurité : évaluation des effets indésirables significatifs, y compris ceux ne motivant pas d'hospitalisation.

Ainsi, les programmes de recherche FAITH et CARMEN devraient donner des informations très complètes et complémentaires sur la prise en charge de la TI immunologique primaire en France et les risques associés, dans ses différents aspects : diagnostiques, thérapeutiques, pronostiques, médico-économiques.

Au plan des méthodes, ils devraient valider l'intérêt de l'utilisation des bases de données médico-administratives françaises pour le suivi au long terme de maladies rares, en identifiant bien les avantages et limites de l'approche pharmacoépidémiologique innovante que nous avons mise en œuvre.

Références

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, 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(11):2386–2393.
2. Haute Autorité de Santé. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins. 2009. Accessible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/ald_2_pnds_pti_imune_enft_adulte_web.pdf. Consulté le 30 juin 2015.
3. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168–186.
4. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190–4207.
5. Bain BJ. Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count. *J. Clin. Pathol.* 1996;49(8):664–666.
6. 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(3):e24.
7. Townsley DM. Hematologic complications of pregnancy. *Semin. Hematol.* 2013;50(3):222–231.
8. Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *Br. J. Haematol.* 2011;153(4):437–450.
9. Kaznelson P. Verschwinden der hämorrhagischen Diathese bei einem Falle von “essentieller Thrombopenie” (Frank) nach Milzexstirpation: splenogene thrombolytische Purpura. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1916;29:1451–1454.
10. Lamy T, Moisan A, Dauriac C, et al. Splenectomy in idiopathic thrombocytopenic purpura: its correlation with the sequestration of autologous indium-111-labeled platelets. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 1993;34(2):182–186.
11. Najean Y, Rain JD, Bilotey C. The site of destruction of autologous 111In-labelled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: a study of 578 patients with 268 splenectomies. *Br. J. Haematol.* 1997;97(3):547–550.
12. Suenobu S, Akiyoshi K, Korematsu S, et al. Indium-111 OXINE scintigram in children with cITP: clinical usefulness for indicating splenectomy. *Int. J. Hematol.* 2008;87(2):233–235.
13. Sarpatwari A, Provan D, Erqou S, et al. Autologous 111 In-labelled platelet sequestration studies in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) prior to splenectomy: a report from the United Kingdom ITP Registry. *Br. J. Haematol.* 2010;151(5):477–487.
14. Roca M, Muñoz-Díaz E, Mora J, et al. The scintigraphic index spleen/liver at 30 minutes predicts the success of splenectomy in persistent and chronic primary immune thrombocytopenia. *Am. J. Hematol.* 2011;86(11):909–913.
15. Harrington WJ, Minnich V, 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(2):499-542.
17. McMillan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin. Hematol.* 2000;37(3):239-248.
18. Bidot CJ, Jy W, Horstman LL, et al. Antiphospholipid antibodies (APLA) in immune thrombocytopenic purpura (ITP) and antiphospholipid syndrome (APS). *Am. J. Hematol.* 2006;81(6):391-396.
19. Dameshek W, Miller EB. The megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura, a form of hypersplenism. *Blood.* 1946;1:27-50.
20. McMillan R, Luiken GA, Levy R, Yelenosky R, Longmire RL. Antibody against megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA.* 1978;239(23):2460-2462.
21. Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood.* 2003;102(3):887-895.
22. Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJJ, et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2004;103(2):500-506.
23. Li S, Wang L, Zhao C, et al. CD8+ T cells suppress autologous megakaryocyte apoptosis in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 2007;139(4):605-611.
24. de Sauvage FJ, Hass PE, Spencer SD, et al. Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-Mpl ligand. *Nature.* 1994;369(6481):533-538.
25. Lok S, Kaushansky K, Holly RD, et al. Cloning and expression of murine thrombopoietin cDNA and stimulation of platelet production in vivo. *Nature.* 1994;369(6481):565-568.
26. Bartley TD, Bogenberger J, Hunt P, et al. Identification and cloning of a megakaryocyte growth and development factor that is a ligand for the cytokine receptor Mpl. *Cell.* 1994;77(7):1117-1124.
27. Kuter DJ, Beeler DL, Rosenberg RD. The purification of megapoeitin: a physiological regulator of megakaryocyte growth and platelet production. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1994;91(23):11104-11108.
28. Stasi R, Bosworth J, Rhodes E, et al. Thrombopoietic agents. *Blood Rev.* 2010;24(4-5):179-190.
29. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J. Clin. Invest.* 2005;115(12):3339-3347.
30. Emmons RV, Reid DM, Cohen RL, 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(10):4068-4071.
31. Aledort LM, Hayward CPM, Chen M-G, et al. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am. J. Hematol.* 2004;76(3):205-213.
32. Kile BT. Aging platelets stimulate TPO production. *Nat. Med.* 2015;21(1):11-12.
33. Grozovsky R, Begonja AJ, Liu K, et al. The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling. *Nat. Med.* 2015;21(1):47-54.

34. Imbach P, Crowther M. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* 2011;365(8):734–741.
35. Bussel JB, Kuter DJ, Aledort LM, et al. A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia. *Blood.* 2014;123(25):3887–3894.
36. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Summary Review, Nplate®. 2008. Accessible à : http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist. Consulté le 30 juin 2015.
37. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Summary Review, Promacta®. 2008. Accessible à : http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist. Consulté le 30 juin 2015.
38. European Medicine Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use assessment report for Nplate. 2009. Accessible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000942/WC500039475.pdf. Consulté le 30 juin 2015.
39. European Medicine Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use assessment report for Revolade. 2010. Accessible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001110/WC500089967.pdf. Consulté le 30 juin 2015.
40. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 2002;346(13):995–1008.
41. Grimaldi-Bensouda L, Michel M, Aubrun E, et al. A case-control study to assess the risk of immune thrombocytopenia associated with vaccines. *Blood.* 2012;120(25):4938–4944.
42. Terrell DR, Johnson KK, Vesely SK, George JN. Is immune thrombocytopenic purpura less common among black Americans? *Blood.* 2005;105(3):1368–1369.
43. Landgren O, Gridley G, Fears TR, Caporaso N. Immune thrombocytopenic purpura does not exhibit a disparity in prevalence between African American and White veterans. *Blood.* 2006;108(3):1111–1112.
44. Audia S, Lorcerie B, Godeau B, Bonnotte B. Pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Rev. Médecine Interne.* 2011;32(6):350–357.
45. Cines DB, Cuker A, Semple JW. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Presse Médicale Paris Fr. 1983.* 2014;43(4 Pt 2):e49–59.
46. Rand ML, Wright JF. Virus-associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus. Sci.* 1998;19(3):253–259.
47. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood.* 2009;113(26):6511–6521.
48. George JN, Raskob GE, Shah SR, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann. Intern. Med.* 1998;129(11):886–890.
49. Moulis G, Sommet A, Sailler L, et al. Drug-induced immune thrombocytopenia: a descriptive survey in the French Pharmacovigilance database. *Platelets.* 2012;23(6):490–494.
50. Bertuola F, Morando C, Menniti-Ippolito F, et al. Association between drug and vaccine use and acute immune thrombocytopenia in childhood: a case-control study in Italy. *Drug Saf. Int. J. Med. Toxicol. Drug Exp.* 2010;33(1):65–72.
51. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematol. Educ. Program Am. Soc. Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ.*

Program. 2009;153–158.

52. Bougie D, Aster R. Immune thrombocytopenia resulting from sensitivity to metabolites of naproxen and acetaminophen. *Blood*. 2001;97(12):3846–3850.
53. Black C, Kaye JA, Jick H. MMR vaccine and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003;55(1):107–111.
54. Miller E, Waight P, Farrington CP, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch. Dis. Child.* 2001;84(3):227–229.
55. Audia S, Rossato M, Santegoets K, et al. Splenic TFH expansion participates in B-cell differentiation and antiplatelet-antibody production during immune thrombocytopenia. *Blood*. 2014;124(18):2858–2866.
56. Emmerich F, Bal G, Barakat A, et al. High-level serum B-cell activating factor and promoter polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 2007;136(2):309–314.
57. Audia S, Samson M, Guy J, et al. Immunologic effects of rituximab on the human spleen in immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;118(16):4394–4400.
58. Foster CB, Zhu S, Erichsen HC, et al. Polymorphisms in inflammatory cytokines and Fcγ receptors in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: a pilot study. *Br. J. Haematol.* 2001;113(3):596–599.
59. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood*. 2004;103(4):1364–1369.
60. Michel M. Immune thrombocytopenia nomenclature, consensus reports, and guidelines: what are the consequences for daily practice and clinical research? *Semin. Hematol.* 2013;50 Suppl 1:S50–54.
61. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am. J. Hematol.* 2010;85(3):174–180.
62. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur. J. Haematol.* 2009;83(2):83–89.
63. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br. J. Haematol.* 2009;145(2):235–244.
64. Böttiger LE, Westerholm B. Thrombocytopenia. I. Incidence and aetiology. *Acta Med. Scand.* 1972;191(6):535–540.
65. Hedman A, Henter JI, Hedlund I, Elinder G. Prevalence and treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood in Sweden. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992. 1997;86(2):226–227.
66. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J. Thromb. Haemost. JTH.* 2006;4(11):2377–2383.
67. Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, et al. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *Am. J. Hematol.* 2012;87(9):848–852.
68. Cohn J. Thrombocytopenia in childhood: an evaluation of 433 patients. *Scand. J. Haematol.* 1976;16(3):226–240.
69. Watts RG. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the childrens hospital of alabama. *Clin. Pediatr. (Phila.)*. 2004;43(8):691–702.
70. Lilleyman JS. Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. Paediatric Haematology Forum of the British Society for Haematology. *Arch. Dis. Child.* 1994;71(3):251–253.

71. Zeller B, Helgestad J, Hellebostad M, et al. Immune thrombocytopenic purpura in childhood in Norway: a prospective, population-based registration. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2000;17(7):551–558.
72. Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Treutiger I, et al. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992. 2005;94(2):178–184.
73. Bolton-Maggs PH, Moon I. Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet.* 1997;350(9078):620–623.
74. Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K. Acute immune thrombocytopenia (ITP) in childhood: retrospective and prospective survey in Germany. *Semin. Thromb. Hemost.* 2001;27(3):253–267.
75. Zaki M, Hassanein AA, Khalil AF. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: report of 60 cases from Kuwait. *J. Trop. Pediatr.* 1990;36(1):10–13.
76. Reid MM. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence, treatment, and outcome. *Arch. Dis. Child.* 1995;72(2):125–128.
77. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood.* 1999;94(3):909–913.
78. Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br. J. Haematol.* 2003;122(6):966–974.
79. Feudjo-Tepie MA, Robinson NJ, Bennett D. Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database: a rebuttal. *J. Thromb. Haemost. JTH.* 2008;6(4):711–712; author reply 713.
80. Bennett D, Hodgson ME, Shukla A, Logie JW. Prevalence of diagnosed adult immune thrombocytopenia in the United Kingdom. *Adv. Ther.* 2011;28(12):1096–1104.
81. Youinou P, Pers J-O, Gershwin ME, Shoenfeld Y. Geo-epidemiology and autoimmunity. *J. Autoimmun.* 2010;34(3):163–167.
82. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH, et al. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet.* 2001;358(9299):2122–2125.
83. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood.* 1996;88(1):3–40.
84. Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Med.* 1995;98(5):436–442.
85. Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica.* 2011;96(12):1831–1837.
86. Doobaree U, Nandigam R, Newland A, Provan D. The United Kingdom immune thrombocytopenia (UK-ITP) registry: preliminary findings on bleeding events experienced by its participants. *Haematologica.* 2015;100(S1):303.
87. Vianelli N, Valdrè L, Fiacchini M, et al. Long-term follow-up of idiopathic thrombocytopenic purpura in 310 patients. *Haematologica.* 2001;86(5):504–509.
88. 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):1630–1638.
89. Michel M, Rauzy OB, Thoraval FR, et al. Characteristics and outcome of immune

- thrombocytopenia in elderly: results from a single center case-controlled study. *Am. J. Hematol.* 2011;86(12):980–984.
90. Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J. Thromb. Haemost. JTH.* 2015;13(3):457–464.
 91. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood.* 2013;121(14):2596–2606.
 92. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2001;97(9):2549–2554.
 93. Frederiksen H, Maegbaek ML, Nørgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br. J. Haematol.* 2014;166(2):260–267.
 94. 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):373–383.
 95. Nørgaard M, Jensen AØ, Engebjerg MC, et al. Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Blood.* 2011;117(13):3514–3520.
 96. Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica.* 2010;95(7):1167–1175.
 97. Severinsen MT, Engebjerg MC, Farkas DK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br. J. Haematol.* 2011;152(3):360–362.
 98. Nørgaard M, Severinsen MT, Lund Maegbaek M, et al. Risk of arterial thrombosis in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br. J. Haematol.* 2012;159(1):109–111.
 99. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet.* 2012;379(9812):244–249.
 100. Yusuf HR, Hooper WC, Beckman MG, et al. Risk of venous thromboembolism among hospitalizations of adults with selected autoimmune diseases. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2014;38(3):306–313.
 101. Yusuf HR, Hooper WC, Grosse SD, et al. Risk of venous thromboembolism occurrence among adults with selected autoimmune diseases: a study among a U.S. cohort of commercial insurance enrollees. *Thromb. Res.* 2015;135(1):50–57.
 102. Enger C, Bennett D, Forssen U, Fogarty PF, McAfee AT. Comorbidities in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia. *Int. J. Hematol.* 2010;92(2):289–295.
 103. McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood.* 2004;104(4):956–960.
 104. Vianelli N, Galli M, de Vivo A, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica.* 2005;90(1):72–77.
 105. Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2013;121(23):4782–4790.

106. Ruggeri M, Tosetto A, Palandri F, et al. Thrombotic risk in patients with primary immune thrombocytopenia is only mildly increased and explained by personal and treatment-related risk factors. *J. Thromb. Haemost. JTH*. 2014;12(8):1266–1273.
107. Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1994;84(12):4203–4208.
108. Diz-Küçükkaya R, Hacıhanefioğlu A, Yenerel M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. *Blood*. 2001;98(6):1760–1764.
109. Pierrot-Deseilligny Despujol C, Michel M, Khellaf M, et al. Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol*. 2008;142(4):638–643.
110. Moulis G, Delavigne K, Huguet F, et al. Antiphospholipid antibodies and the risk of thrombosis: a comparative survey between chronic immune thrombocytopenia and primary antiphospholipid syndrome. *Rev. Médecine Interne*. 2011;32(12):724–729.
111. Yang Y-J, Yun G-W, Song I-C, et al. Clinical implications of elevated antiphospholipid antibodies in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Korean J. Intern. Med*. 2011;26(4):449–454.
112. Habe K, Wada H, Matsumoto T, et al. Presence of antiphospholipid antibody is a risk factor in thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome or relevant diseases. *Int. J. Hematol*. 2013;97(3):345–350.
113. Kim K-J, Baek I-W, Yoon C-H, Kim W-U, Cho C-S. Thrombotic risk in patients with immune thrombocytopenia and its association with antiphospholipid antibodies. *Br. J. Haematol*. 2013;161(5):706–714.
114. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern. Med*. 2013;173(9):743–752.
115. Heitink-Pollé KMJ, Nijsten J, Boonacker CWB, de Haas M, Bruin MCA. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014;124(22):3295–3307.
116. Chast F. History of corticotherapy. *Rev. Médecine Interne*. 2013;34(5):258–263.
117. Hench P, Kendall E, Slocumb C, Polley H. The effects of a hormone of the adrenal cortex – Compound E – and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc*. 1949;(24):277–297.
118. Woodward R, Sondheimer F, Taub D, Heusler K, McLamore W. The total synthesis of steroids. *J Am Chem Soc*. 1952;74:4223–4251.
119. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N. Engl. J. Med*. 2005;353(16):1711–1723.
120. Spies CM, Bijlsma JWJ, Burmester G-R, Buttgerit F. Pharmacology of glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Pharmacol*. 2010;10(3):302–307.
121. Spies CM, Strehl C, van der Goes MC, Bijlsma JWJ, Buttgerit F. Glucocorticoids. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. 2011;25(6):891–900.
122. Baschant U, Lane NE, Tuckermann J. The multiple facets of glucocorticoid action in rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2012;8(11):645–655.
123. Strehl C, Buttgerit F. Unraveling the functions of the membrane-bound glucocorticoid receptors: first clues on origin and functional activity. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2014;1318:1–6.
124. Fardet L, Fève B. Systemic glucocorticoid therapy: a review of its metabolic and cardiovascular adverse events. *Drugs*. 2014;74(15):1731–1745.

125. Fardet L. Metabolic and cardiovascular adverse events of systemic glucocorticoid therapy. *Rev. Med. Interne* 2013;34(5):303–309.
126. Briot K, Roux C. Corticosteroid-induced osteoporosis. *Rev. Med. Interne*. 2013;34(5):315–323.
127. Cutolo M, Seriola B, Pizzorni C, et al. Use of glucocorticoids and risk of infections. *Autoimmun. Rev.* 2008;8(2):153–155.
128. Luca F, Taquet M-C, Goichot B. Secondary adrenal insufficiency due to exogenous glucocorticoid therapy. *Rev. Médecine Interne*. 2013;34(5):324–327.
129. Ricoux A, Guitteny-Collas M, Sauvaget A, et al. Oral glucocorticoid-induced psychiatric side-effects: focus on clinical specificities, incidence, risk factors and treatment. *Rev. Médecine Interne*. 2013;34(5):293–302.
130. Judd LL, Schettler PJ, Brown ES, et al. Adverse consequences of glucocorticoid medication: psychological, cognitive, and behavioral effects. *Am. J. Psychiatry*. 2014;171(10):1045–1051.
131. Schakman O, Gilson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J. Endocrinol.* 2008;197(1):1–10.
132. Sailler L, Pugnet G, Arlet P. Systemic glucocorticoid therapy: associated measures. *Rev. Med Interne*. 2013;34(5):279–283.
133. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Risk of cardiovascular events in people prescribed glucocorticoids with iatrogenic Cushing's syndrome: cohort study. *BMJ*. 2012;345:e4928.
134. Wintrobe MM, Cartwright GE, Palmer JG, Kuhns WJ, Samuels LT. Effect of corticotrophin and cortisone on the blood in various disorders in man. *AMA Arch. Intern. Med.* 1951;88(3):310–336.
135. Cheng Y, Wong RSM, Soo YOY, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N. Engl. J. Med.* 2003;349(9):831–836.
136. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood*. 2007;109(4):1401–1407.
137. Alpdogan O, Budak-Alpdogan T, Ratip S, et al. Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 1998;103(4):1061–1063.
138. Godeau B, Chevret S, Varet B, et al. 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):23–29.
139. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood*. 2004;104(9):2623–2634.
140. Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, et al. 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):875–880.
141. Yong M, Thomsen RW, Schoonen WM, et al. Mortality risk in splenectomised patients: a Danish population-based cohort study. *Eur. J. Intern. Med.* 2010;21(1):12–16.
142. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, et al. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2009;151(8):546–555.

143. Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J. Clin. Pathol.* 2001;54(3):214–218.
144. Spelman D, Buttery J, Daley A, et al. Guidelines for the prevention of sepsis in asplenic and hyposplenic patients. *Intern. Med. J.* 2008;38(5):349–356.
145. Mahévas M, Coignard-Biehler H, Michel M, Lortholary O, Godeau B. Post-splenectomy complications in primary immune thrombocytopenia. Literature review and preventive measures. *Rev. Med. Interne* 2014;35(6):382-387.
146. Moulis G, Sailler L, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Adoue D. Prevalence of pneumococcal vaccination in adult immune thrombocytopenia patients exposed to rituximab or to splenectomy. *Eur. J. Haematol.* 2013;90(5):438–439.
147. Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin: exploiting the potential of natural antibodies. *Autoimmun. Rev.* 2012;11(11):792–794.
148. Onuigbo MAC. Exposure to inhibitors of the renin-angiotensin system is a major independent risk factor for acute renal failure induced by sucrose containing intravenous immunoglobulins. A case-control study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2012;21(3):320–322.
149. Moulis G, Sailler L, Montastruc J-L. Reply to the commentary by Onuigbo on the article “Exposure to inhibitors of the renin-angiotensin system is a major independent risk factor for acute renal failure induced by sucrose-containing intravenous immunoglobulins. A case-control study.” *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2012;21(8):900–901.
150. Wittstock M, Benecke R, Zettl UK. Therapy with intravenous immunoglobulins: complications and side-effects. *Eur. Neurol.* 2003;50(3):172–175.
151. Thornby K-A, Henneman A, Brown DA. Evidence-Based Strategies to Reduce Intravenous Immunoglobulin-Induced Headaches. *Ann. Pharmacother.* 2015;49(6):715–726.
152. Marie I, Maurey G, Hervé F, Hellot M-F, Levesque H. Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature. *Br. J. Dermatol.* 2006;155(4):714–721.
153. Sati HI, Ahya R, Watson HG. Incidence and associations of acute renal failure complicating high-dose intravenous immunoglobulin therapy. *Br. J. Haematol.* 2001;113(2):556–557.
154. Moulis G, Sailler L, Sommet A, et al. Exposure to inhibitors of the renin-angiotensin system is a major independent risk factor for acute renal failure induced by sucrose-containing intravenous immunoglobulins: a case-control study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2012;21(3):314–319.
155. Desborough MJ, Miller J, Thorpe SJ, Murphy MF, Misbah SA. Intravenous immunoglobulin-induced haemolysis: a case report and review of the literature. *Transfus. Med. Oxf. Engl.* 2014;24(4):219–226.
156. Godeau B, Caulier MT, Decuypere L, et al. 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):716–719.
157. 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(6):829–832.
158. Avivi I, Stroopinsky D, Katz T. Anti-CD20 monoclonal antibodies: beyond B-cells. *Blood Rev.* 2013;27(5):217–223.
159. Levy R, Mahévas M, Galicier L, et al. Profound symptomatic

hypogammaglobulinemia: A rare late complication after rituximab treatment for immune thrombocytopenia. Report of 3 cases and systematic review of the literature. *Autoimmun. Rev.* 2014;13(10):1055–1063.

160. Nazi I, Kelton JG, Larché M, et al. The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2013;122(11):1946–53.

161. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2001;98(4):952–957.

162. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood.* 2012;120(5):960–969.

163. Moulis G, Sailler L, Sommet A, et al. Rituximab versus splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia: an adjusted comparison of mortality and morbidity. *Am. J. Hematol.* 2014;89(1):41–46.

164. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood.* 2014;124(22):3228–3236.

165. Garcia-Chavez J, Majluf-Cruz A, Montiel-Cervantes L, Esparza MG-R, Vela-Ojeda J. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. *Ann. Hematol.* 2007;86(12):871–877.

166. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann. Intern. Med.* 2007;146(1):25–33.

167. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. 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.

168. 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):386–398.

169. Arnold DM, Heddle NM, Carruthers J, et al. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012;119(6):1356–1362.

170. Medeot M, Zaja F, Vianelli N, et al. Rituximab therapy in adult patients with relapsed or refractory immune thrombocytopenic purpura: long-term follow-up results. *Eur. J. Haematol.* 2008;81(3):165–169.

171. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012;119(25):5989–5995.

172. Mahévas M, Ebbo M, Audia S, et al. Efficacy and safety of rituximab given at 1000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. *Am. J. Hematol.* 2013;

173. Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur. J. Haematol.* 2010;85(4):329–334.

174. Sailler L, Attane C, Michenot F, et al. Rituximab off-label use for immune diseases: assessing adverse events in a single-centre drug-utilization survey. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008;66(2):320–322.

175. Gottenberg J-E, Ravaut P, Bardin T, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2625–2632.

176. Erhardt JA, Erickson-Miller CL, Aivado M, et al. Comparative analyses of the small molecule thrombopoietin receptor agonist eltrombopag and thrombopoietin on in vitro platelet function. *Exp. Hematol.* 2009;37(9):1030–1037.
177. Polverelli N, Palandri F, Iacobucci I, et al. Absence of bi-directional cross-resistance of thrombopoietin receptor agonists in chronic refractory immune thrombocytopenia: possible role of MPL polymorphisms. *Br. J. Haematol.* 2013;161(1):142–144.
178. Aoki T, Harada Y, Matsubara E, et al. Thrombopoietin receptor agonists in refractory immune thrombocytopenia: differential responses to eltrombopag and romiplostim: a case report and possible explanations. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2012;37(6):729–732.
179. Khellaf M, Viillard J-F, Hamidou M, et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica.* 2013;98(6):881–887.
180. González-Porras JR, Mingot-Castellano ME, Andrade MM, et al. Use of eltrombopag after romiplostim in primary immune thrombocytopenia. *Br. J. Haematol.* 2015;169(1):111–116.
181. Moulis G, Bagheri H, Sailer L, et al. Are adverse drug reaction patterns different between romiplostim and eltrombopag? 2009-2013 French Pharmacovigilance assessment. *Eur. J. Intern. Med.* 2014;25(8):777–780.
182. Nguyen TTL, Lapeyre-Mestre M, Montastruc F, Montastuc J-L, Moulis G. Signal for a Different Risk of Thrombosis Between Eltrombopag and Romiplostim. *Blood.* 2014;124(21):2170.
183. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9610):395–403.
184. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2011;377(9763):393–402.
185. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br. J. Haematol.* 2013;161(3):411–423.
186. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood.* 2013;121(3):537–545.
187. Khellaf M, Michel M, Quittet P, et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood.* 2011;118(16):4338–4345.
188. Gernsheimer TB, George JN, Aledort LM, et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J. Thromb. Haemost. JTH.* 2010;8(6):1372–1382.
189. Catalá-López F, Corrales I, Martín-Serrano G, Tobías A, Calvo G. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med. Clínica.* 2012;139(10):421–429.
190. Catalá-López F, Corrales I, de la Fuente-Honrubia C, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med. Clin. (Barc.).* 2015;

191. Ninos JM, Jefferies LC, Cogle CR, Kerr WG. The thrombopoietin receptor, c-Mpl, is a selective surface marker for human hematopoietic stem cells. *J. Transl. Med.* 2006;4:9.
192. Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, et al. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2010;28(3):437–444.
193. Wang ES, Lyons RM, Larson RA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study evaluating the efficacy and safety of romiplostim treatment of patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome receiving lenalidomide. *J. Hematol. Oncol. J Hematol Oncol.* 2012;5:71.
194. Oshima Y, Yuji K, Tanimoto T, Hinomura Y, Tojo A. Association between acute myelogenous leukemia and thrombopoietin receptor agonists in patients with immune thrombocytopenia. *Intern. Med. Tokyo Jpn.* 2013;52(19):2193–2201.
195. Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, et al. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood.* 2009;114(18):3748–3756.
196. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(20):1889–1899.
197. Mahévas M, Fain O, Ebbo 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(6):865–869.
198. González-López TJ, Sánchez-González B, Pascual C, et al. Sustained response after discontinuation of short-and medium-term treatment with eltrombopag in patients with immune thrombocytopenia. *Platelets.* 2015;26(1):83-86.
199. González-López TJ, Pascual C, Álvarez-Román MT, et al. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. *Am. J. Hematol.* 2015;90(3):E40–43.
200. Carpenedo M, Cantoni S, Coccini V, et al. Feasibility of romiplostim discontinuation in adult thrombopoietin-receptor agonist responsive patients with primary immune thrombocytopenia: an observational retrospective report in real life clinical practice. *Hematol. Rep.* 2015;7(1):5673.
201. Tarantino MD, Madden RM, Fennewald DL, Patel CC, Bertolone SJ. Treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with anti-D immune globulin or pooled immune globulin. *J. Pediatr.* 1999;134(1):21–26.
202. Son DW, Jeon I, Yang SW, Cho SH. A single dose of anti-D immunoglobulin raises platelet count as efficiently as intravenous immunoglobulin in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in Korean children. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2008;30(8):598–601.
203. Shahgholi E, Vosough P, Sotoudeh K, et al. Intravenous immune globulin versus intravenous anti-D immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura. *Indian J. Pediatr.* 2008;75(12):1231–1235.
204. Robertson JH, McCarthy GM. Periwinkle alkaloids and the platelet-count. *Lancet.* 1969;2(7616):353–355.
205. Ahn YS, Harrington WJ, Seelman RC, Eytel CS. Vincristine therapy of idiopathic and secondary thrombocytopenias. *N. Engl. J. Med.* 1974;291(8):376–380.
206. Sikorska A, Słomkowski M, Marlanka K, Konopka L, Górski T. The use of vinca alkaloids in adult patients with refractory chronic idiopathic thrombocytopenia. *Clin. Lab. Haematol.* 2004;26(6):407–411.
207. Stirnemann J, Kaddouri N, Khellaf M, et al. Vincristine efficacy and safety in treating immune thrombocytopenia: a retrospective study of 35 patients. *Eur. J.*

Haematol. 2015;

208. Rodrigo C, Gooneratne L. Dapsone for primary immune thrombocytopenia in adults and children: an evidence-based review. *J. Thromb. Haemost. JTH.* 2013;11(11):1946–1953.
209. Patel AP, Patil AS. Dapsone for immune thrombocytopenic purpura in children and adults. *Platelets.* 2015;26(2):164–167.
210. Zaja F, Marin L, Chiozzotto M, et al. Dapsone salvage therapy for adult patients with immune thrombocytopenia relapsed or refractory to steroid and rituximab. *Am. J. Hematol.* 2012;87(3):321–323.
211. Godeau B, Oksenhendler E, Bierling P. Dapsone for autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol.* 1993;44(1):70–72.
212. Godeau B, Durand JM, Roudot-Thoraval F, et al. Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: a report of 66 cases. *Br. J. Haematol.* 1997;97(2):336–339.
213. Le Louët H, Ruivart M, Bierling P, Duché JC, Godeau B. Lack of relevance of the acetylator status on dapsone response in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol.* 1999;62(4):251–252.
214. Audia S, Lakomy D, Guy J, et al. Treatment of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 40 patients. *Rev. Med. Interne.* 2010;31(5):337–344.
215. Hill JA, Barbieri RL, Anderson DJ. Immunosuppressive effects of danazol in vitro. *Fertil. Steril.* 1987;48(3):414–418.
216. Madanes AE, Farber M. Danazol. *Ann. Intern. Med.* 1982;96(5):625–630.
217. Mori H, Nakagawa M, Itoh N, Wada K, Tamaya T. Danazol suppresses the production of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor by human monocytes. *Am. J. Reprod. Immunol. N. Y. N 1989.* 1990;24(2):45–50.
218. Maloïsel F, Andrès E, Zimmer J, et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am. J. Med.* 2004;116(9):590–594.
219. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(1):20–28.
220. Al-Bari MAA. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015;70(6):1608–1621.
221. Khellaf M, Chabrol A, Mahevas M, et al. Hydroxychloroquine is a good second-line treatment for adults with immune thrombocytopenia and positive antinuclear antibodies. *Am. J. Hematol.* 2014;89(2):194–198.
222. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, et al. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology.* 2011;118(2):415–422.
223. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, et al. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br. J. Haematol.* 1990;74(2):223–228.
224. Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1995;85(2):351–358.
225. Kappers-Klunne MC, van't Veer MB. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br. J. Haematol.* 2001;114(1):121–125.
226. Hou M, Peng J, Shi Y, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) for the treatment of steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur. J. Haematol.*

2003;70(6):353–357.

227. Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol.* 2006;81(1):19–25.

228. Arnold DM, Nazi I, Santos A, et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2010;115(1):29–31.

229. Zaja F, Baccarani M, Mazza P, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115(14):2755–2762.

230. Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H, et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2013;121(11):1976–1981.

231. Gómez-Almaguer D, Tarín-Arzaga L, Moreno-Jaime B, et al. High response rate to low-dose rituximab plus high-dose dexamethasone as frontline therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur. J. Haematol.* 2013;90(6):494–500.

232. Yan Z, Li Z, Zhang H, et al. Efficacy of high-dose dexamethasone plus low-dose rituximab as a second-line treatment in 65 patients with primary immune thrombocytopenia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2015;36(3):206–209.

233. Bussel JB, Lee CS, Seery C, et al. Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration. *Haematologica.* 2014;99(7):1264–1271.

234. Gómez-Almaguer D, Herrera-Rojas MA, Jaime-Pérez JC, et al. Eltrombopag and high-dose dexamethasone as frontline treatment of newly diagnosed immune thrombocytopenia in adults. *Blood.* 2014;123(25):3906–3908.

235. Zhou H, Xu M, Qin P, et al. A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. *Blood.* 2015;125(10):1541–1547.

236. Intercontinental Cooperative ITP Study Group. PARC-ITP registry: protocols and forms. 2012. Accessible à : <http://www.itpbasel.ch/Download-Protocol-Forms.152.0.html>. Consulté le 30 juin 2015.

237. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, et al. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood.* 2013;121(22):4457–4462.

238. UK ITP Registry. UK Adult ITP database. Accessible à : <https://apps.mdsas.nhs.uk/itpglobal/>. Consulté le 30 juin 2015.

239. Rizvi H, Butler T, Calaminici M, et al. United Kingdom immune thrombocytopenia registry: retrospective evaluation of bone marrow fibrosis in adult patients with primary immune thrombocytopenia and correlation with clinical findings. *Br. J. Haematol.* 2015;169(4):590–594.

240. CEREVANCE. Accessible à : <https://www.chu-bordeaux.fr/Patient/Centre-de-references-des-maladies-rares/Cerevance-Cytopénies-auto-immunes-de-l-enfant/>. Consulté le 30 juin 2015.

241. Dan K, Gomi S, Kuramoto A, Maekawa T, Nomura T. A multicenter prospective study on the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int. J. Hematol.* 1992;55(3):287–292.

242. Grimaldi-Bensouda L, Khellaf M, Viallard J-F, et al. Epidémiologie du purpura

- thrombopénique immunologique de l'adulte en France. A propos d'une étude multicentrique prospective portant sur 171 malades. *Rev. Médecine Interne*. 2010;31S:364-365.
243. Palau J, Herrera M, Sánchez S, et al. Epidemiologic prospective study to evaluate primary immune thrombocytopenia characteristics. *Haematologica*. 2011;96(S2):95.
244. Moulis G, Sailer L, Adoue D, Lapeyre-Mestre M. Pharmacoepidemiology of Immune Thrombocytopenia: protocols of FAITH and CARMEN studies. *Thérapie*. 2014;69(5):437-448.
245. European Network of the Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. EU-PAS registry: the FAITH study.
246. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev. Épidémiologie Santé Publique*. 2010;58(4):286-290.
247. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, et al. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev. Médecine Interne Fondée Par Société Natl. Française Médecine Interne*. 2015;36(6):411-417.
248. Segal JB, Powe NR. Accuracy of identification of patients with immune thrombocytopenic purpura through administrative records: a data validation study. *Am. J. Hematol*. 2004;75(1):12-17.
249. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al. Determining a definite diagnosis of primary immune thrombocytopenia by medical record review. *Am. J. Hematol*. 2012;87(9):843-847.
250. Heden KEK, Jensen AØ, Farkas DK, Nørgaard M. Validity of a procedure to identify patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in the Danish National Registry of Patients. *Clin. Epidemiol*. 2009;1:7-10.
251. Aboa-Eboulé C, Mengue D, Benzenine E, et al. How accurate is the reporting of stroke in hospital discharge data? A pilot validation study using a population-based stroke registry as control. *J. Neurol*. 2013;260(2):605-613.
252. Schmidt A, Heroum C, Caumette D, Le Lay K, Bénard S. Acute Ischemic Stroke (AIS) patient management in french stroke units and impact estimation of thrombolysis on care pathways and associated costs. *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz*. 2015;39(2):94-101.
253. Tuppin P, Samson S, Woimant F, Chabrier S. Management and 2-year follow-up of children aged 29 days to 17 years hospitalized for a first stroke in France (2009-2010). *Arch. Pédiatrie Organe Off. Société Fr. Pédiatrie*. 2014;21(12):1305-1315.
254. Gerbier S, Bouzbid S, Pradat E, et al. Use of the French medico-administrative database (PMSI) to detect nosocomial infections in the University hospital of Lyon. *Rev. Epidemiol. Santé Publique*. 2011;59(1):3-14.
255. Girard D, Antoine D, Che D. Epidemiology of pulmonary tuberculosis in France. Can the hospital discharge database be a reliable source of information? *Médecine Mal. Infect*. 2014;44(11-12):509-514.
256. Nuemi G, Astruc K, Aho S, Quantin C. Comparing results of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) surveillance using the French DRG-based information system (PMSI). *Rev. Epidemiol. Sante. Publique*. 2013;61(5):455-461.
257. Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, et al. Score de Charlson à partir des données du Sniiram chaînées au PMSI : faisabilité et valeur pronostique sur la mortalité à un an. *Rev. Epidemiol. Sante. Publique*. 2013;(61):S9.
258. Portail Epidémiologie France - Health databases. CARMEN - Registre des cytopénies auto-immunes en Midi-Pyrénées. 2013. Accessible à : <https://epidemiologie->

- france.aviesan.fr/epidemiologie-france/fiches/midi-pyrenees-cytopenia-registry/fre-fr. Consulté le 30 juin 2015.
259. Leplège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J. Clin. Epidemiol.* 1998;51(11):1013–1023.
260. Ware JE Jr, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J. Clin. Epidemiol.* 1998;51(11):903–912.
261. Insee - Population - Estimations de population - Pyramide des âges régionales et départementales. Accessible à : <http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/donnees-detaillees/estim-pop/pyramide/pyramide.htm>. Consulté le 30 juin 2015.
262. Ancelin L. Local Indicators of Spatial Association-LISA. *Geogr. Anal.* 1995;27:93–115.
263. Haut Conseil de la Santé Publique. 2014 vaccination schedule and recommendations from the “Haut conseil de la santé publique” in France. 2014. Accessible à : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_ministere_sante_2014.pdf. Consulté le 30 juin 2015.
264. Zeller M, Arnold DM. Risk infection to spare bleeding? The quandary of splenectomy for immune thrombocytopenia. *Am. J. Hematol.* 2015;90(4):271–272.
265. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Automat Contr.* 1974;19:716–723.
266. Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-TNF α and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2014;66(7):1016–26.

Liste des abréviations

ALD : affection de longue durée

AMM : autorisation de mise sur le marché

AR-TPO : agonistes du récepteur de la thrombopoïétine

ATC : *Anatomical Therapeutic Chemical*

AVC : accident vasculaire cérébral

BAFF : *B-cell activating factor*

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladies des Travailleurs Salariés

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CIM : classification internationale des maladies, suivie de la version (-8, -9 ou -10)

CMV : cytomégalovirus

CPRD : *Clinical Practice Research Database*

HR : *hazard ratio*

IC 95% : intervalle de confiance à 95%

IgIV : immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse

G/L : giga/litre

NIR : numéro d'identification au répertoire

OPSI : *overwhelming post-splenectomy infections*

OR : *odds ratio*

PCR : *polymerase chain reaction*

RR : risque relatif

RTU : recommandation temporaire d'utilisation

SNIIRAM : système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie

TI : thrombopénie immunologique

TFH : *T follicular helper*

TPO : thrombopoïétine

TSH : *thyroid stimulating hormone*

VIH : virus de l'immunodéficience acquise

VHC : virus de l'hépatite C

UK-ITP : *United Kingdom immune thrombocytopenia (registry).*

USA : *United States of America*

Annexes

Pharmacoepidemiology of Immune Thrombocytopenia: Protocols of FAITH and CARMEN Studies

Guillaume Moulis^{1,2,3}, Laurent Sailler^{1,2,3}, Daniel Adoue¹ and Maryse Lapeyre-Mestre^{2,3,4}

1 Service de médecine interne, CHU de Toulouse, Toulouse, France

2 Université de Toulouse, UMR1027, Toulouse, France

3 Inserm, UMR1027, Toulouse, France

4 Service de pharmacologie médicale et clinique, CHU de Toulouse, Toulouse, France

Texte reçu le 3 avril 2014 ; accepté le 26 mai 2014

Keywords:

immune thrombocytopenia; pharmacoepidemiology; epidemiology; rituximab; thrombopoietin receptor agonist

Abstract – Immune thrombocytopenia (ITP) is a rare condition. Its epidemiology is not well-known. First-line treatment is based on corticosteroids. ITP leads to persistency (lasting more than 3 months) in 70% of adult cases. Then, several second-line treatments (SLTs) are available, mainly splenectomy, rituximab (off-label) and thrombopoietin-receptor agonists. Their efficacy and safety have not been compared, particularly in the long-term. FAITH (French Adult primary Immune Thrombocytopenia: a pharmacoepidemiological study) is dedicated to the building and follow-up of the cohort of all adults with primary ITP in France persistently treated (>3 months) through the database of French Health Insurance system (*système national d'information interrégimes d'Assurance maladie*, SNIIRAM), in order to assess the benefit-to-risk balance of SLTs in real-life practice. CARMEN (*Cytopenies Auto-immunes : Registre Midi-PyrénéEN*) is a clinical registry of all incident adult ITP patients in the Midi-Pyrénées region. It is aimed at describing ITP clinical features, assessing SLT benefit-to-risk balance and adherence to guidelines for ITP management. FAITH is registered n°ENCEPP/SDPP/4574.

Mots clés :

thrombopénie immunologique ; pharmacoépidémiologie ; épidémiologie ; rituximab ; agonistes du récepteur à la thrombopoïétine

Résumé – Pharmacoépidémiologie de la thrombopénie immunologique : protocoles des études FAITH et CARMEN.

La thrombopénie immunologique (TI) est une maladie rare. Son épidémiologie est mal connue. Le traitement de première intention repose sur les corticoïdes. La TI devient persistante (durant plus de trois mois) dans 70 % des cas adultes. Plusieurs traitements de seconde ligne (TSL) sont alors disponibles : essentiellement, la splénectomie, le rituximab, les agonistes du récepteur à la thrombopoïétine. Leur efficacité et leur sécurité n'a jamais été comparée. L'étude FAITH (*French Adult primary Immune Thrombocytopenia: a pharmacoepidemiological study*) a pour but de construire dans le système national d'information interrégimes d'Assurance maladie (SNIIRAM) la cohorte des patients adultes incidents atteints de TI primaire traités de façon persistante (> 3 mois), de façon à comparer en vie réelle la balance bénéfice/risque des TSL. CARMEN (*Cytopenies Auto-immunes : Registre Midi-PyrénéEN*) est un registre clinique visant l'exhaustivité des TI adultes incidentes en région Midi-Pyrénées. Ses objectifs sont de préciser l'épidémiologie clinique de la TI et de comparer en vie réelle la balance bénéfice/risque des TSL. FAITH est enregistrée n°ENCEPP/SDPP/4574.

Abbreviations. See end of article.

1. Background

Immune thrombocytopenia (ITP), formerly known as idiopathic or (auto)-immune thrombocytopenic purpura is a rare condition.^[1] It is mainly due to the production of autoantibodies directed against platelet antigens, but there is also an autoimmune inhibition

of megacaryopoiesis.^[2] These mechanisms lead to platelet destruction and therefore to bleeding, which can be life threatening. In about 20% of adult patients, ITP is secondary to chronic infectious diseases (human immunodeficiency virus, hepatitis C virus...), cancers (mainly hematological), connective tissue diseases (systemic lupus erythematosus for instance), or primary immune deficiencies.

Otherwise, ITP is defined as "primary".^[1] In adults, primary ITP becomes persistent (lasting from three to 12 months) or chronic (lasting more than 12 months) in 70% of the patients.^[1]

1.1. Epidemiology of ITP is not well known

ITP incidence in adults has been estimated from 1.6 to 3.9/100 000 inhabitants/year, mainly through reference center in-patients cohorts.^[3] Few large population-based studies have been conducted to assess ITP incidence.^[4-6] The largest one has been conducted in the clinical practitioner research datalink in 2009. This database is supplied by general practitioners in a United Kingdom area covering about 4 million inhabitants. ITP cases were retrospectively identified from 1990 to 2005 (1 145 incident adult ITP patients). This study assessed ITP incidence depending on gender and age.^[6] However, no similar study has been conducted at a nationwide scale. Incidence of lethal bleeding (range 1.6-3.9/100 patients-year) has been assessed through in-patients cohorts that may be not representative of the entire ITP population.^[7-9] Numerous questions are still unsolved, such as seasonal incidence variations or ITP triggering by some vaccines.^[10] National health databases such as health insurance databases have the statistical power to assess such questions. However, they do not collect detailed clinical data. An international registry of adult ITP has been built, but it covers mainly patients stemmed from reference centers.^[11] Therefore, a prospective registry aimed at completeness of recording in a given area is also needed.

1.2. Pharmacoepidemiological studies are needed to assess the use and to compare the effectiveness and the safety of ITP second-line treatments

First-line treatment of acute ITP is based on corticosteroids. In case of severe bleeding, intravenous polyvalent immunoglobulins (rarely alkaloids or anti-D immunoglobulins) are added.^[12,13] In persistent or chronic ITP, second-line therapies (SLTs) are introduced to avoid long-term corticosteroid adverse drug reactions.

The reference SLT is splenectomy.^[14] It has been performed for a century, so it has been thoroughly evaluated. It leads to a complete response (defined as a platelet count ≥ 100 g/L and no bleeding symptom)^[1] rate of 85% in a few days.^[15] However, about one quarter of patients relapse during a 5-year follow-up.^[7,16-18] At a median follow-up of 20 years (range 10-43), about 60% of the patients remain in remission.^[19] Peri-operative morbi-mortality is low in ITP patients, but there exist definitive infectious risk.^[20]

Since the mid-2000s, rituximab, a chimeric monoclonal antibody directed against CD20, is currently used off-label for chronic ITP in case of failure of or contra-indication to splenectomy. It induces a 40-50% response (defined as a platelet count ≥ 30 G/L and no bleeding symptom)^[1] rate in splenectomy-candidate patients.^[21-23] Relapses are frequent, so the response rate decreases to 20% at five

years.^[24,25] The infectious risk in the largest published cohorts seems to be low: only one serious infection (sigmoiditis) occurred during the two-year follow-up in a clinical trial including 60 patients and there was no evidence of an increased infectious risk in the five-year follow-up of 72 adult primary ITP patients.^[23,25] However, these studies stemmed from reference centers, the patients were young and they had few comorbidities. In 2007, a review of published cases of ITP rituximab-treated patients concluded that 3.7% experienced severe or life-threatening events.^[26] In daily practice, rituximab is used in older, co-morbid patients for whom splenectomy is avoided because of the perioperative risk. In a retrospective monocentric case-series of 43 consecutive adult primary ITP patients treated with rituximab, we observed that five patients (12%) experienced severe pneumonia with a 3-year median follow-up.^[27] Only 32.4% (95%CI [17.3-47.5]) had been vaccinated against pneumococcus albeit it is recommended by French ITP management guidelines.^[28,29] Rituximab is also more and more frequently used as a SLT instead of splenectomy, even in younger patients who often prefer this treatment to surgery.^[30] However, the two treatments have not been compared directly in the long term for robust outcomes such as mortality, serious bleedings, serious infections and cardiovascular events.

Since 2009-2010, two drugs (romiplostim and eltrombopag) acting as thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) are marketed in Europe. In clinical trials, they led to response in more than 80% of the patients. However, the disease relapsed at TPO-RA withdrawal in almost all cases.^[14] TPO-RA drugs are approved for "chronic ITP splenectomized patients who are refractory to other treatments (e.g. corticosteroids, immunoglobulins). [They] may be considered as second line treatment for adult non-splenectomized patients where surgery is contraindicated".^[31,32] Nevertheless, "contra-indication" to splenectomy is a very subjective notion and the International Society of Hematology has indicated these drugs as SLT for persistent and chronic ITP just as rituximab, splenectomy and other immunosuppressive drugs.^[12] In daily practice, TPO-RAs might be increasingly used off-label as SLT.^[14] Long-term TPO-RA adverse drug reactions are unknown. Signals have been detected regarding thrombo-embolic events and myelofibrosis for both drugs as well as cytolytic hepatitis with eltrombopag. A long-term risk of malignant myeloid disorder is suspected due to their mechanism.^[33]

Rituximab and mostly TPO-RAs are costly drugs. As a result, there is a strong interest to assess and compare the benefit-to-risk balance of SLTs in a large cohort of ITP patients in the long-term and in real-life practice.

2. Methods/Design of FAITH (French Adult primary Immune Thrombocytopenia: a pharmacoepidemiological study)

The FAITH study is registered within the European post-authorisation safety studies registry (EU-PAS) of the European Network

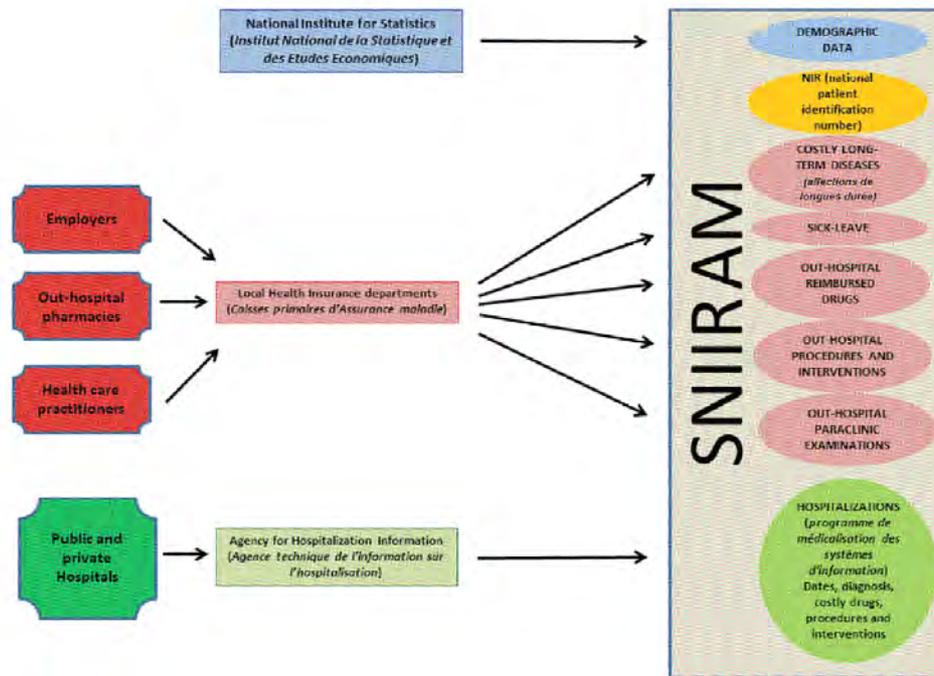


Fig. 1. Source of the *Système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie* (SNIIRAM) data and SNIIRAM datamarts.

of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) coordinated by the European Medicine Agency (EMA). The FAITH study is numbered ENCePP/SDPP/4574 and has been awarded by the ENCePP study seal approval.

2.1. Objective

The primary objective of the FAITH study is the building of a national cohort of adult incident primary ITP patients persistently treated to describe the exposure to available SLTs.

The secondary objective is to compare the effectiveness and safety of SLTs for adult primary ITP patients persistently treated in France in the long term.

2.2. Study design

FAITH is a French nationwide pharmacoepidemiological observational cohort study.

2.3. Data source of the population: the SNIIRAM

Data source is the National Health Insurance Cross-schemes Information system (*système national d'information interrégimes*

de l'Assurance maladie, SNIIRAM) which is the unique database of the French National Health Insurance System. It is handled by the French National Insurance Funds for Employees (*Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs salariés*, CNAMTS) that is the organization in charge of health care reimbursement. It collects demographic and health reimbursement expenditure data, virtually of the entire French population (65 586 600 inhabitants in January 2013). These data are individualized, anonymous, exhaustive, and linkable for a given patient.^[34,35] Therefore, it is the largest medico-administrative database.^[35] Therefore, the SNIIRAM has been used since the mid-2000s to conduct large epidemiological and pharmacoepidemiological post-authorization studies.^[36-43] Briefly, it is constituted by several datamarts that include for each patient the following data, prospectively recorded (figure 1):

- in the administrative datamart: age, gender, department and town of residence, vital status (date of death if applicable), and insurance scheme;
- in the costly long-term disease (*affections de longue durée*, abbreviated ALD) datamart: ALD list. ALD allows full reimbursement of every health care related to the corresponding disease. They are encoded with the International classification of diseases, version 10 (ICD-10).^[44] Dates of start and dates of end are recorded. Occupational diseases and sick leaves are also recorded;

- in the out-hospital drug reimbursement datamart: this datamart contains the date of dispensing, the drug name and the dosage form encoded with the *code interpharmaceutique* (CIP) classification,^[45] the quantity (number of boxes) dispensed. Prescribed dose and indication are not available. Over-the-counter dispensed drugs are not recorded because there are not reimbursed;
- in the out-hospital procedure datamart: dates of medical and paramedical procedures, names of procedures encoded with the common classification of medical acts (*classification commune des actes médicaux*, CCAM);^[46]
- in the out-hospital biology datamart: it contains the date of sampling, names of dosage performed encoded with the *nomenclature des actes de biologie médicale* (NABM).^[47] Results of lab tests are not recorded;
- in the hospitalization datamart, called the program medicalization of informations systems (*programme de médicalisation des systèmes d'informations*, PMSI): this datamart contains data of all hospital stays in public and private hospitals. Data are: entry and discharge dates, hospital identification code, whether the patient was admitted to intensive care unit, diagnoses (for each stay: one primary diagnosis, one related diagnosis and up to 30 associated diagnoses) encoded with the ICD-10, expensive drugs (names and dosage) dispensed during the stay encoded with the *unités communes de dispensation* (UCD) classification^[45] with the quantity (number of boxes) delivered. All medical or surgical procedures and interventions are also encoded using the CCAM.^[46]
- all these information are linked thanks to the patient identification number (*numéro d'inscription au répertoire*, NIR) which is the unique number identifying a given adult patient. Children of a given adult patient have the same NIR than the adult parent who gives them the right to benefit from the national Health insurance system. Nevertheless, the NIR is anonymized in the SNIRAM so as it is theoretically impossible to identify a given patient.^[35]

According to French law, available data in the current database are those of the current year and of the three previous years.^[48]

In end 2012, the CNAMTS computer engineers extracted the data for all patients encoded for an ALD or a hospital stay with the ICD-10 code related to ITP (D69.3) from the 1st January 2009 to the 31st December 2011. Annual extractions until 2022 are foreseen using the same process, along with extraction of data regarding the patients included in the cohort the previous years. Patient linkage through datamarts is performed thanks to a study number attributed by the CNAMTS computer engineers, which has been elaborated for a given patient based on its NIR, its year of birth and its gender. As a result, these study identifiers differentiate children from their parents. Twin children are differentiated thanks to another variable encoding the twinning rank.

2.4. Expected number of patients

A feasibility study with the 2009-2011 data identified 3 771 incident ITP patients in two years. Out of them, 1 106 were adult patients with persistently treated primary ITP.

2.5. Primary outcome: identification of treated adult incident cases of persistent or chronic primary ITP and description of treatment exposure at a nationwide level over time

Delivered data are raw. As a result, the building of the cohort of incident adult primary persistent or chronic ITP patients will follow several steps, summarized in figure 2. ICD-10 "D69" codes are listed in table I. "ITP drugs" used at steps 2 and 6 are defined in table II. The causes of secondary ITP used at step 5 are listed in table III. Eventually, we will restrict the cohort to persistently treated incident adult primary ITP patients. Persistent ITP treatment is defined as splenectomy, exposure to rituximab, or at least four consecutive in-hospital or out-hospital dispensing of ITP drugs in six months. Index date is defined as the date of first dispensing of persistent treatment for ITP.

Splenectomy (identified through corresponding CCAM procedure codes), exposure to rituximab and to intravenous immunoglobulins (UCD codes) will be searched through the hospitalization (PMSI) datamart. Exposure to TPO-RAs as well as exposure to corticosteroids and other immunosuppressive drugs will be searched in outpatient drug dispensing data thanks to the corresponding CIP and UCD codes. Exposure will start at the first dispensing date. We make the hypothesis that the delivered drug is effectively taken. We define the period of intake as the period from the first dispensing date to the last consecutive dispensing date plus one month, thus a drug in France is delivered for one month. Exposure will end seven median half-lives after the end of the period of intake. For rituximab exposure, several time-windows will be tested since this drug can induce durable changes in the immune system. In particular, we will define exposure as the semester following the first rituximab infusion for infection risk assessment, because in a large series of rheumatoid arthritis patients 80% of the infections occurred during this period of time.^[49] We will also test the definition of exposure to rituximab as the year following the first infusion, because B-cell repopulation occurs from the sixth to the twelfth month in the huge majority of the patients.^[50]

We will also assess dose-effect relations. As prescribed dose is not available in the SNIRAM, we will assume that the delivered dose is the prescribed dose. We will part the study period by trimesters, and will assess the delivered dose during that periods thanks to defined daily dose (DDD)^[51] and cumulative dose.

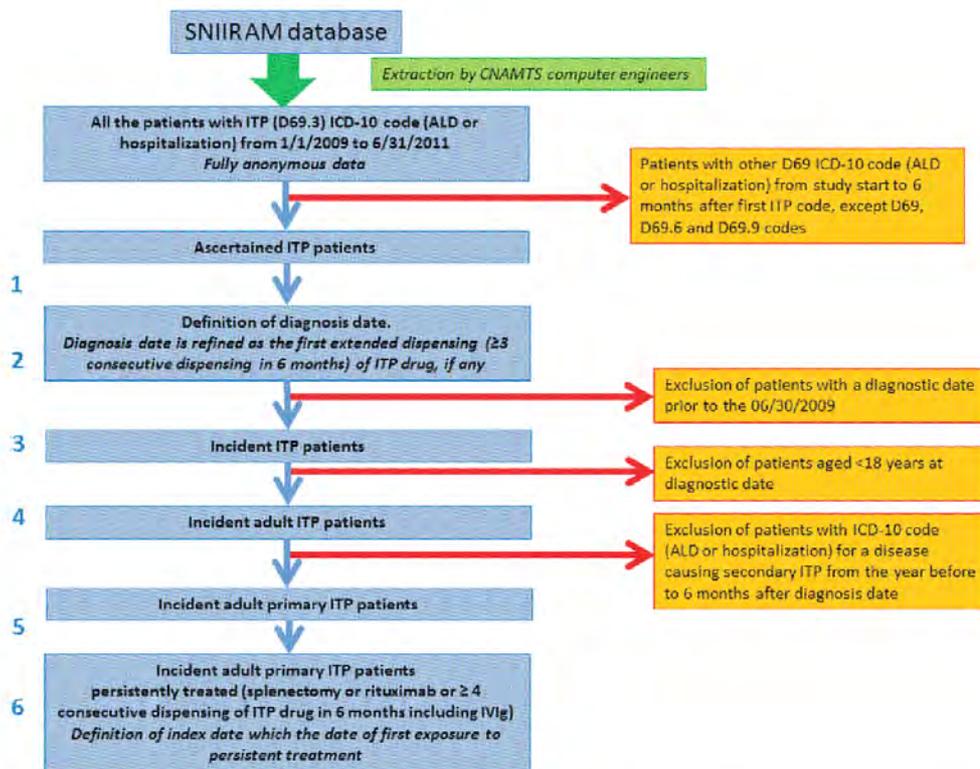


Fig. 2. Building of the FAITH cohort of adult incident primary ITP patients persistently treated. Data delivered by the CNAMTS engineers are raw but linkable data for every patient with any ITP diagnosis code (ICD-10 D69.3) for hospitalization or costly long-term disease (ALD) during the period of extractions (years 2009-2011 for the first extraction). Step 1 leads to exclusion of doubtful ITP codes. Step 2 consists in refining diagnosis date thanks to out-hospital ITP drug dispensing. The date of diagnosis is then the first event among: the first ALD ITP code, the first in-hospital ITP diagnosis code, or the first out-hospital dispensing of ITP drug in case of at least 3 dispensing in 6 months. Step 3 is the restriction to incident patients, defined by a diagnosis date after the first six months of the study period (that is, after the 30th June 2009). Step 4 is the restriction to adult patients. Step 5 is the restriction to primary ITP, excluding patients with comorbidities associated to secondary ITP (listed in table III) and Evans syndrome (with autoimmune hemolytic anemia D59.1 ICD-10 code). Step 6 is the restriction to patients persistently treated for ITP (FAITH cohort). Index date is eventually defined as the first date of persistent dispensing of ITP drugs.

ALD: costly long term disease (*affections de longue durée*); **CNAMTS:** French National Insurance Funds Employees (*Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés*); **ICD:** international classification of diseases; **ITP:** immune thrombocytopenia; **IVIg:** intravenous immunoglobulines.

Table I. D69 codes according to the international classification of diseases, 10th version.

Code	Condition
D69	Purpura and other haemorrhagic conditions
D69.0	Allergic purpura
D69.1	Qualitative platelet defects
D69.2	Other non-thrombocytopenic purpura
D69.3	Idiopathic thrombocytopenic purpura
D69.4	Other primary thrombocytopenia
D69.5	Secondary thrombocytopenia
D69.6	Thrombocytopenia, unspecified
D69.8	Other specified haemorrhagic conditions: capillary fragility (hereditary), vascular pseudo-haemophilia
D69.9	Haemorrhagic condition, unspecified

Table II. List of ITP drugs affordable in the CNAMTS drug reimbursement datamarts. These are only out-hospital drugs marketed before 2013. In-hospital drugs are: rituximab, intravenous polyvalent immunoglobulins, anti-D immunoglobulins, rituximab, vinca-alkaloids such as vincristine or vinblastine.

International drug name	Anatomical therapeutic chemical classification
Systemic glucocorticoids	
Prednisone	H02AB07
Prednisolone	H02AB06
Methylprednisolone	H02AB04
Dexamethasone	H02AB02
Betamethasone	H02AB01
Thrombopoietin receptor agonists	
Romiplostim	B02BX04
Eltrombopag	B02BX05
Immunosuppressants	
Ciclosporin	L04AD01
Azathioprine	L04AX01
Mycophenolate	L04AA06
Others	
Dapsone	J04BA02
Danazol	G03XA01

ITP: immune thrombocytopenia; CNAMTS: French National Insurance Funds for Employees (*Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés*)

Table III. Causes of secondary ITP in adults.

Cause	International classification of disease (10 th version) codes
<i>In situ</i> neoplasms	D00-D09
Malignant neoplasms	C00-C97
Hematological malignancies	C77, C81-C96
Lymphoma	C77, C81-C86
Hodgkin lymphoma	C81
Chronic lymphocytic leukaemia of B-cell type	C91.1
Multiple myeloma and malignant plasma cell neoplasms	C90
Waldenström macroglobulinaemia	C88.0
Myelodysplastic syndromes	D46
Antiphospholipid syndrome	D68.6
Viral hepatitis C or B	B16, B18.0-B18.2
Viral hepatitis C	B18.2
Viral hepatitis B	B16, B18.0-B18.1
Human immunodeficiency virus disease	B20-B24
Connective tissue disease	M32-M35.1
Systemic lupus erythematosus	M32
Systemic sclerosis	M34
Dermatopolymyositis	M33
Sicca syndrome	M35.0
Mixed connective tissue disease	M35.1
Rheumatoid arthritis	M05, M06.0, M06.2-M06.3, M06.8-M06.9
Sarcoidosis	D86
Immunodeficiency (except HIV)	D80-D84

HIV: human immunodeficiency virus; ITP: immune thrombocytopenia

- 2.6. Secondary outcomes: comparing the effectiveness and safety of SLTs for adult primary ITP patients persistently treated in France in the long term

We will assess the overall mortality that reflects both effectiveness and safety.

Effectiveness outcomes will be serious bleedings (identified with in-hospital diagnosis codes), ITP drug withdrawal (particularly, corticosteroids), frequency and time until start of a new treatment for ITP, and cumulative dose of corticosteroids since index date. Indeed, one objective of SLTs is to get off steroids that cause many complications when used in the long-term.

Safety outcomes will be serious infections (in-hospital diagnosis codes), non-serious infections (out-hospital dispensing of antibiotics, which does not include chronic exposure to beta-lactam reflecting prophylaxis in splenectomized patients), serious cardiovascular events (in-hospital diagnosis codes), serious venous thromboembolic events (in-hospital diagnosis codes) and cancers including blood cancers (in-hospital diagnosis and ALD codes).

2.7. Controls

The incidence of outcomes will be compared among treated ITP patients according to SLT exposure, and also with two control groups.

2.7.1. Controls from the general population

Four controls for each ITP patient included in the FAITH cohort will be selected from the general population in the SNIIRAM. As it is improbable that a given adult does not benefit even once from the national health system in France during a given year, it is generally assumed that the SNIIRAM population reflects the general population. Controls are matched with FAITH cohort patients on age, gender, insurance system and department of residency at the time of data extraction by CNAMTS computer engineers. Controls will not have any ALD or hospitalization with the ITP ICD-10 code (D69.3) in the year preceding the extraction. Controls' follow-up will start (controls' index date) at the index date of the corresponding ITP patient. To allow comparison with primary ITP patients, controls with diseases potentially related to a secondary ITP (identified through ALD codes or hospital diagnoses during the year and six months after index date) will be excluded. We will check that these control patients do not develop ITP over time. If one of these patients develops ITP, he becomes a case and his follow-up as a control is censored at the date of ITP diagnosis.

2.7.2. Untreated incident adult persistent or chronic primary ITP patients

Their selection will follow the first five steps of cases' selection (figure 2). Persistent or chronic ITP is defined in these patients by

ITP ALD code or at least two hospitalizations with ITP diagnosis code spaced of at least three months. These patients will not be persistently treated for ITP drug during the study period.

2.8. Statistical analyses

Estimation of incidence according to the calendar year, season, age, gender, regional geographic area will be performed. Descriptive analyses of the population will be performed (age, gender, disease duration, severe bleeding at diagnosis for in-hospital patients at diagnosis, comorbidities, ITP treatments) stratified on SLTs. Factors associated to exposure to a given strategy as SLT will be analyzed with logistic regression models leading to relative risk estimates. Those factors are age, gender, comorbidities (from study start to index date, identified with diagnosis codes of hospital stays and ALD codes) combined in the SNIIRAM-adapted Charlson score,^[52] disease duration (from the date of diagnosis to the start of the treatment of interest), first-line treatment (dose and duration), history of severe bleeding (mucosal or internal bleeding) leading to hospitalization.

For secondary objectives assessment, we will perform survival analyses with Cox model leading to hazard ratio estimates. In case of low incidence of the outcome, we will carry out nested case-control studies. Drug exposure will be taken into account with time-varying analyses. All analyses will be also adjusted on the factors associated to SLT listed above. For serious bleeding assessment, analyses will be adjusted on concomitant antiagregant or anticoagulant exposure (expected effect modifier), defined as at least one reimbursement of these drugs during the month prior to hospitalization. For adverse event assessment, other adjustments will be performed: on vaccine exposure for infections, on other cardiovascular factors than age and gender (arterial hypertension identified with in-hospital diagnosis codes and ALD, diabetes identified with the same data source as well as antidiabetic drug dispensing, dyslipidemia identified with the same data source as well as hypolipemic drug dispensing).

2.9. Ethical considerations

Access to the SNIIRAM data is strictly controlled by the French law.^[48] Only some CNAMTS physicians and duly authorized persons from the French regulatory authorities and from public research institutions may have access to the database. Authorization is given on a case-by-case basis by the Institute of Health Datas (*Institut des données de santé*, IDS).^[53] The IDS gave its approval to FAITH in March 2012 (numbered 40). The FAITH protocol foresees a prospective annual extraction during 10 years. We were authorized to store securely the FAITH data of the first five extractions by the French National Commission on Information Technologies and Liberties (*Commission nationale informatique et libertés*, CNIL). The

CNIL authorization has been obtained in July 2012 (decision numbered DE-2012-076 regarding the request numbered I579257). We foresee prolongation of this authorization in 2016 for five new years. As this study involves fully anonymous data from existing database, it does not require any ethic committee approval.

2.10. Funding

FAITH is academic (university of Toulouse, French National Institute of Health and Medical Research [*Institut national de la santé et de la recherche médicale*, INSERM]).

3. Methods/Design of CARMEN (Cytopenies Auto-immunes: Registre Midi-PyrénéEN)

Data like self-medication, toxicological exposure, detailed clinical symptoms like clinical bleeding score, platelet count, and quality of life assessment are not recorded in the SNIIRAM. Consequently, a prospective registry of adult ITP patients aimed for completeness of case recording in a given area is needed. CARMEN is a clinical registry dedicated at collecting these data. CARMEN is registered in the *Portail Epidémiologie-France* registry.

3.1. Objectives

The primary objective is to describe the clinical epidemiology of adult ITP in the Midi-Pyrénées region. Secondary objectives are to assess the benefit-to-risk balance of ITP SLTs and adherence to ITP management guidelines.

3.2. Study design

CARMEN is a prospective and continuous registry aimed at completeness of adult ITP case recording in the Midi-Pyrénées region, South of France. Midi-Pyrénées is the widest region of metropolitan France (45 348 km²) and hosts about 3 millions inhabitants. ITP patients are treated by internal medicine and hematology practitioners actually spread in one tertiary hospital (located in Toulouse and including one hematology and six internal medicine departments) and 14 peripheral public or private hospitals. All these practitioners take actively part to the network of the Midi-Pyrénées Competence Center for Autoimmune Cytopenias located in Toulouse and coordinating the CARMEN project. Investigator centers located in each department treating ITP patients are opening since summer 2013.

Each investigator collects prospectively clinical and laboratory data of every incident adult ITP patient he cares from ITP diagnosis. Inclusion criteria are recent diagnosis with ITP (<3 months), being

adult (aged ≥ 18 years), programmed follow-up in the Midi-Pyrénées region and signed written consent for data collection in the registry. Collected data are medical history, toxic and drug exposure before ITP onset (including self-medication), examinations performed to assess ITP diagnosis and to differentiate primary from secondary ITP, bleeding symptoms, bleeding score,^[54] platelet counts, treatments, adverse events, and quality of life with the SF-36 scale.^[55,56] Data are prospectively collected at diagnosis, between day 15 and day 45, at 3 months, 6 months and then every 6 months. This corresponds to the usual follow-up of ITP patients. Nevertheless, these recordings occur during consultations or hospitalizations decided by the practitioner: this is a “real-life” registry and there is no visit formally requested by the protocol. Data are then transmitted by fax after anonymization with a local number attributed for each patient by the local investigator. We obtained authorization for a ten-year follow-up of the patients but extension of this authorization is foreseen. If a patient does not consent to a follow-up in CARMEN, existence of a new patient is anonymously reported without any supplementary data collection. To control data quality, 10% of the incident cases will be randomly selected each year and the corresponding medical charts consulted to check accordance with case reported data.

Every year, new cases of ITP will be extracted from the Midi-Pyrénées regional section of the SNIIRAM according to FAITH algorithm. Age, gender, residency geographic codes of these patients will be crossed with the same data from CARMEN patients in order to check for CARMEN completeness.

3.3. Expected number of patients

Based on unpublished SNIIRAM estimates, we expect between 50 and 100 patients/year.

3.4. Outcomes

Primary outcome is the description of incident ITP patients: incidence, bleeding symptoms, proportion of primary/secondary ITP, platelet counts, and SLT exposures.

To assess SLT benefit-to-risk balance, efficacy outcomes are response rate, complete response rate, mean delay to response and to complete response, response and complete response maintenance.^[1] Effectiveness outcomes are overall mortality, mortality by bleeding, bleeding score, absence of need of another ITP treatment, withdrawal of corticosteroids and quality of life (SF-36 scale).^[55,56] Safety outcomes are adverse drug reactions, which will also be reported by local investigators to the Midi-Pyrénées regional pharmacovigilance center where causality will be assessed.

Adherence to French ITP management guidelines^[29] will be assessed as the percentage of patients who benefitted from the recommended examinations to detect secondary ITP and as the

percentage of patients who benefitted from the recommended first-line and SLT treatments.

3.5. Statistical analyses

For incidence calculation, the denominator will be the Midi-Pyrénées region population estimated in January of each year by the French National Institute of Statistics and Economic Studies (*Institut national de la statistique et des études économiques*, INSEE).^[57] In case of non-completeness of incident case recording, a capture-recapture method will be used to assess the incidence (with the regional SNIIRAM as second source).

Descriptive analyses, with Kaplan-Meier curves when appropriate, will be performed to assess secondary outcomes. Regression model comparing SLT will be adjusted on age, gender, comorbidities (Charlson score), bleeding score, platelet count, disease duration, and treatment exposures. For secondary objective dedicated at estimated the effectiveness and safety of SLTs, analyses will be similar to those carried out in the FAITH study, in terms of outcome definitions, treatment exposure definitions, and statistical methods. The main difference regards adjustment that will be more complete in CARMEN due to the recording of clinical symptoms, platelet counts and risk factors (e.g. cardiovascular risk factors for cardiovascular outcomes).

3.6. Ethical considerations

CARMEN obtained authorization from the *Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé* in February 2012 (numbered 12.067) and from the CNIL in July 2012 (decision numbered 2012-438 regarding the request numbered 912339). This authorization includes the crossing process with SNIIRAM regional data. The Toulouse University Hospital ethic committee gave its approval in May 2012 (decision numbered 27-0512).

3.7. Funding

CARMEN setting up is supported by a grant from the *Délégation régionale à la recherche clinique des Hôpitaux de Toulouse* 2012 and is also granted by the French National Society of Internal Medicine (*Société nationale française de médecine interne*).

4. Discussion

4.1. Strengths and limitations of FAITH

The SNIIRAM offers a global vision of all health care provided to a given patient. The good performance of the use of in-hospital

ICD-10 diagnosis codes, crossed with specific drugs or procedure data so as to identify incident patients has been previously assessed in other diseases than ITP.^[35,38]

Working in a nationwide cohort (France population: 65 millions inhabitants) during ten years, we expect the inclusion of about 7 000 incidents adult persistent or chronic primary ITP patients persistently treated with SLT, who will be prospectively followed up to 12 years. This unique cohort has the power to assess the benefit-to-risk balance of SLTs, and to investigate the factors associated to their effectiveness and their adverse events.

Data completeness as well as the possibility to build the cohort have been successfully tested in spring and summer 2013 with the 2009-2011 SNIIRAM data.

Moreover, the selection process of FAITH's patients follows several steps, beginning by the identification of ITP incident patients (figure 2). As a result, this study will add important information as regards the epidemiology of ITP in general, assessing seasonal or regional incidence variations for instance.

Some limitations are inherent to medico-administrative databases. A selection bias cannot be excluded: asymptomatic patients with persistent platelet count >30 g/L that are not treated and have never been hospitalized for ITP cannot be detected. However, these patients do not represent a clinical matter and would not have been included in the FAITH cohort by definition, since they are not persistently treated. We ensure the diagnosis of ITP by excluding all patients with another D69 ICD-10 code, but remaining errors cannot be definitively ruled out. To address this point, a study to assess the performance of FAITH algorithm is being built with clinical record review for a sample of FAITH's patients. Information biases are also expected: exposure is defined through dispensing of drugs. That does not ensure that a given patient effectively takes the drugs. We do not have detailed clinical data to assess for instance ITP severity through validated scales.^[54] Lab tests results are not recorded in the SNIIRAM. As previously said, we will use a history of serious bleeding (mucosal or internal bleeding) leading to hospitalization as a proxy of ITP severity. For non-severe infections, we will use proxy like antimicrobial drug dispensing for outpatients, though this does not reflect necessarily bacterial disease. Lastly, we do not have access to some confounders or effect modifier such as smoking habit or cardiovascular history in family for cardio-vascular event assessment.

4.2. Strengths and limitations of CARMEN

CARMEN is complementary to FAITH. CARMEN is the first clinical registry aimed at completeness in a given geographic area, and therefore will add important information as regards ITP clinical epidemiology. It will explore for the first time the adherence to ITP management guidelines in the real-life practice. Clinical data, results of platelet counts, quality of life assessments while treated with the different SLTs are outcomes and adjustment variables not

collected in the SNIIRAM and therefore that cannot be assessed with FAITH. Safety outcomes will be adverse drug reactions and not adverse events as in FAITH, since causality will be calculated by the regional pharmacovigilance center.

The main expected pitfall of CARMEN is its non-completeness of incident case recording. This will be checked by crossing identifying data with the SNIIRAM. This process will detect the patients with ITP hospital code or ALD attribution not recorded in the CARMEN registry. This will allow incidence calculation by capture-recapture method and estimation of confidence level that can be attributed to secondary outcome assessment. As commonly seen in clinical registries, missing or erroneous data cannot be excluded. Nevertheless, tight check of case report forms as soon as they are received may improve the quality of the data. Tight monitoring is also foreseen to request an expected form corresponding to a next visit. As previously said, a quality data controlling 10% of the patients through medical charts will also be performed every year. Lastly, the statistical power to compare the effectiveness and safety of SLTs is much lower than with the FAITH study. Therefore, such analyses will be conducted after several years of recording in the CARMEN registry, and will concern frequent outcomes.

5. Conclusion

CARMEN and FAITH are two wide-scaled studies. They are complementary one to the other. They are designed to better know the epidemiology of ITP and to accurately assess the benefit-to-risk ratio of SLTs. Therefore, they might have an important impact for the definition of treatment algorithm in adult ITP, particularly in poorly studied groups like older patients.

Acknowledgements

The authors thank the *Société nationale française de médecine interne* and Toulouse University Hospital (*Délégation régionale à la recherche clinique des Hôpitaux de Toulouse 2012*) for grants dedicated at CARMEN setting up. We also thank the CNAMTS engineers who perform data extractions for the FAITH study and Laurent Duchet who coordinates these extractions.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interest.

Abbreviations. ALD: costly long-term disease (*affections de longue durée*); CARMEN: *Cytopénies Auto-immunes Registre Midi-PyrénéEN*; CCAM: common classification of medical acts (*classification commune des actes médicaux*); CIP: *code inter-pharmaceutique*; CNAMTS: French National Insurance Funds for Employees (*Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés*); CNIL: French National Commission on Information Technologies and Liberties (*Commission nationale informatique*

et libertés); DDD: defined daily dose; ENCePP: European Network of Centers for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance; EU-PAS: European post-authorization safety studies registries; FAITH: French Adult primary Immune Thrombocytopenia: a pharmacoepidemiological study; ICD: international classification of diseases; IDS: Institute of Health Datas (*Institut des données de santé*); INSEE: French National Institute of Statistics and Economic Studies (*Institut national de la statistique et des études économiques*); ITP: immune thrombocytopenia; IVIg: intravenous polyvalent immunoglobulins; NABM: *nomenclature commune des actes médicaux*; NIR: patient identification number (*numéro d'inscription au répertoire*); PMSI: program medicalization of informations systems (*programme de médicalisation des systèmes d'informations*); SLT: second line treatment; SNIIRAM: National Health Insurance Cross-schemes Information System (*Système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie*); TPO-RA: thrombopoietin-receptor agonists; UCD: *unités communes de dispensation*.

References

- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, 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
- Cooper N, Bussell J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006; 133: 364-74
- Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010; 85: 174-80
- Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999; 94: 909-13
- Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003; 122: 966-74
- Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* 2009; 145(2): 235-4 Erratum in: *Br J Haematol* 2009 Sep; 147(1): 157
- Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1630-8
- Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97: 2549-54
- Michel M, Rauzy OB, Thoraval FR, 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
- Grimaldi-Bensouda L, Michel M, Aubrun E, et al. A case-control study to assess the risk of immune thrombocytopenia associated with vaccines. *Blood* 2012; 120: 4938-44
- Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults, a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica* 2011; 96: 1831-7

12. Provan D, Stasi R, Newland AC, *et al.* International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-86
13. Neunert C, Lim W, Crowther M, *et al.* The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190-207
14. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, *et al.* How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood* 2012; 120: 960-9
15. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, *et al.* Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004; 104: 2623-34
16. Vianelli N, Galli M, de Vivo A, *et al.* Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica* 2005; 90: 72-7
17. Schwartz J, Leber MD, Gillis S, *et al.* Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol* 2003; 72: 94-8
18. Mikhael J, Northridge K, Lindquist K, *et al.* Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: a systematic review. *Am J Hematol* 2009; 84: 743-8
19. Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, *et al.* 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: 875-80
20. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, *et al.* Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2009; 151: 546-55
21. Arnold DM, Heddle NM, Carruthers J, *et al.* A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for non-splenectomized patients with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119: 1356-62
22. Auger S, Duny Y, Rossi JF, *et al.* Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis. *Br J Haematol* 2012; 158: 386-98
23. Godeau B, Porcher R, Fain O, *et al.* Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008; 112: 999-1004
24. Medeot M, Zaja F, Vianelli N, *et al.* Rituximab therapy in adult patients with relapsed or refractory immune thrombocytopenic purpura: long-term follow-up results. *Eur J Haematol* 2008; 81: 165-9
25. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, *et al.* Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119: 5989-95
26. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, *et al.* Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007; 146: 25-33
27. Moulis G, Sailler L, Sommet A, *et al.* Rituximab *versus* splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia: an adjusted comparison of mortality and morbidity. *Am J Hematol* 2014; 89: 41-6
28. Moulis G, Sailler L, Sommet A, *et al.* Prevalence of pneumococcal vaccination in adult immune thrombocytopenia patients exposed to rituximab or to splenectomy. *Eur J Haematol* 2013; 90: 438-9
29. Haute autorité de santé. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins; 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/ald_2_lap_pti_enft-adulte_web.pdf
Accessed May 26th, 2014 (14 pages)
30. Khellaf M, Fain O, Terriou O, *et al.* Safety and efficacy of rituximab in adults immune thrombocytopenia (ITP). Results after one-year of follow-up in 252 patients from the prospective French ITP-Ritux registry. *Blood* 2013; 122 [abstract]
<http://www.bloodjournal.org/content/122/21/450.short?sso-checked=true>
Accessed May 26th, 2014
31. European Medicine Agency. NPLATE. INN-romiplostim- WC500039475; 2008. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000942/WC500039475.pdf
Accessed May 26th, 2014 (59 pages)
32. European Medicine Agency. Revolade. INN-eltrombopag - WC500089967; 2009. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001110/WC500089967.pdf
Accessed May 26th, 2014 (79 pages)
33. Oshima Y, Yuji K, Tanimoto T, *et al.* Association between acute myelogenous leukemia and thrombopoietin receptor agonists in patients with immune thrombocytopenia. *Intern Med* 2013; 52: 2193-201
34. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, *et al.* French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2010; 58: 286-90
35. Haut conseil de la santé publique. Pour une meilleure utilisation des bases de données administratives et médico-administratives nationales pour la santé publique et la recherche. 2012. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcsp20120309_bddadministration.pdf
Accessed May 26th, 2014 (56 pages)
36. Arnaud L, Fagot JP, Mathian A, *et al.* Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a 2010 nation-wide population based study using French national administrative databases. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1067 [abstract]
37. Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, *et al.* First hospitalization for heart failure in France in 2009: patient characteristics and 30-day follow-up. *Arch Cardiovasc Dis* 2013; 106: 570-85
38. Quantin C, Benzenine E, Hägi M, *et al.* Estimation of national colorectal-cancer incidence using claims databases. *J Cancer Epidemiol* 2012; 2012: 298369
39. Dupouy J, Fournier J-P, Jouanous É, *et al.* Baclofen for alcohol dependence in France: incidence of treated patients and prescription patterns—a cohort study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 192-9
40. Neumann A, Maura G, Weill A, *et al.* Comparative effectiveness of rosuvastatin *versus* simvastatin in primary prevention among new users: a cohort study in the French national health insurance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 240-50
41. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, *et al.* Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012; 55: 1953-62
42. Weill A, Païta M, Tuppin P, *et al.* Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 1256-62
43. Fautrel B, Joubert J-M, Cukierman G, *et al.* Rheumatoid arthritis (RA), comorbidities and biological agents uptake in France: analysis of a national claims database. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(Suppl3): 337
http://www.abstracts2view.com/eular/view.php?nu=EULAR13L_THU0512&terms=
Accessed May 26th, 2014
44. World Health Organization. International classification of diseases. <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
Accessed, May 26th, 2014

45. Club InterPharmaceutique
<http://www.ucdcip.org>
 Accessed May 26th, 2014
46. Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports. Classification commune des actes médicaux. 2007
<http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/bo0703.pdf>
 Accessed May 26th, 2014 (94 pages)
47. Nomenclature des actes de biologie médicale.
<http://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/index.php>
 Accessed May 26th, 2014
48. Arrêté du 19 juillet 2013 relatif à la mise en œuvre du Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie. Journal officiel de La République française 2013; 13791
<http://www.legifrance.gouv.fr>
 Accessed May 26th, 2014
49. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, *et al.* Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2625-32
50. Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, *et al.* Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 613-20
51. World Health Organization. ATC/DDD Index
http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
 Accessed May 26th, 2014
52. Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, *et al.* Score de Charlson à partir des données du Sniiram chaînées au PMSI : faisabilité et valeur pronostique sur la mortalité à un an. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2013; 61: S9 [abstract]
53. Institut des données de santé
<http://www.institut-des-donnees-de-sante.fr>
 Accessed May 26th, 2014
54. Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, *et al.* 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
55. Ware JE Jr, Gandek B. Overview of the SF-36 health survey and the international quality of life assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 903-12
56. Leplège A, Ecosse E, Verdier A, *et al.* The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 1013-23
57. Insee Midi-Pyrénées - L'essentiel sur Midi-Pyrénées.
http://www.insee.fr/fr/regions/midi-pyrenees/default.asp?page=fait-setchiffres/presentation/essentiel_mp.htm
 Accessed May 26th, 2014

Correspondence and offprints: *Guillaume Moulis*, INSERM UMR 1027, Pharmacopidemiology, 37 allée Jules Guesde, 31000 Toulouse, France.
 E-mail: guillaume.moulis@univ-tlse3.fr

Annexe 2. Description du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

La Revue de médecine interne 36 (2015) 411–417



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Review

French health insurance databases: What interest for medical research?[☆]



Les bases de données de l'assurance maladie française : quel intérêt pour la recherche médicale ?

G. Moulis^{a,*,b,c}, M. Lapeyre-Mestre^{b,c,d}, A. Palmaro^{b,c}, G. Pugnet^{a,b,c}, J.-L. Montastruc^{b,c,d,e}, L. Sailler^{a,b,c}

^a Service de médecine interne, salle Le Tallec, CHU Toulouse Purpan, place du Dr-Boylac, TSA 40031, 31059 Toulouse cedex 9, France

^b UMR 1027, université de Toulouse III, 31000 Toulouse, France

^c Inserm, UMR 1027, équipe 6 « pharmacopépidémiologie, évaluation de l'utilisation et du risque médicamenteux », 31000 Toulouse, France

^d Service de pharmacologie médicale et clinique, faculté de médecine, 31000 Toulouse, France

^e Centre Midi-Pyrénées de pharmacovigilance, de pharmacopépidémiologie et d'informations sur le médicament, CHU de Toulouse, 31059 Toulouse, France

ARTICLE INFO

Article history:

Available online 26 December 2014

Keywords:

Health insurance
Medico-administrative databases
France
Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie
Échantillon généraliste des bénéficiaires

ABSTRACT

French health insurance databases are organized since 2003 into a huge digital data warehouse, the *Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie* (SNIR-AM). It covers the entire French population (65 million inhabitants). In order to facilitate studies on more frequent conditions, a random sample of 1/97th of national health system beneficiaries has been built since 2005, called the *échantillon généraliste des bénéficiaires* (EGB). The aim of this article is to describe the main characteristics of the SNIR-AM and the EGB, to detail their accessibility according to French law, and to present their strengths and limits. It is illustrated with the most recent studies conducted in these databases. These databases include demographic, out-hospital reimbursement (including drug dispensing), medical (costly long-term diseases, occupational diseases, sick-leaves...), and in-hospital data. All these data are prospectively recorded, individualized, made anonymous and linkable. Consequently, the SNIR-AM is a very useful data source for epidemiological, pharmacoepidemiological and health economics studies, particularly for rare diseases. The EGB is appropriate for long-term research on more frequent diseases.

© 2014 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

RÉSUMÉ

Mots clés :

Assurance maladie
Base de données médico-administrative
France
Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie
Échantillon généraliste des bénéficiaires

Les bases de données de l'assurance maladie sont collectées depuis 2003 dans un vaste entrepôt numérique, le *Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie* (SNIR-AM). La résultante en est une des plus grandes bases médico-administratives au monde, couvrant 65 millions de personnes. Afin de faciliter l'étude de cohortes de patients atteints de maladies plus fréquentes, un échantillon au 1/97^e des assurés à l'assurance maladie a été constitué depuis 2005 : l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB). L'objectif de cette mise au point est de présenter les grandes lignes de l'architecture du SNIR-AM et de l'EGB, leurs modalités d'accès, leurs intérêts et leurs limites. Leur potentiel en recherche médicale est illustré par les publications les plus récentes. Ces bases de données contiennent des données démographiques, les données de remboursements des prestations ambulatoires (dont les délivrances de médicaments), les données médicales des régimes de l'assurance maladie (affections de longue durée, maladies professionnelles, arrêts de travail...) et les données hospitalières issues du programme de médicalisation des systèmes d'information. Toutes ces données sont individuelles,

[☆] The French version of this article is available online (see Appendix A at the end of the text).

* Corresponding author.

E-mail address: guillaume.moulis@univ-tlse3.fr (G. Moulis).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2014.11.009>

0248-8663/© 2014 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

prospectivement recueillies, anonymisées et chaînables. Tout cela fait du SNIIR-AM une source de données très intéressante pour la recherche épidémiologique, pharmacoépidémiologique et en économie de la santé, particulièrement pour les maladies rares. L'EGB est particulièrement utile à l'étude des maladies plus fréquentes et sur le long terme.

© 2014 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

As in North American and other European countries, French public authorities want to develop the use of national medico-administrative databases for research. For that purpose, their accessibility to researchers is regularly improved [1–3]. This article is focused on the use of the French national health insurance system databases for medical research.

The French universal health insurance system manages, through public entities, all reimbursements of healthcare to all people affiliated to a health insurance scheme in France. Accounts management requires the generation of centralized databases, containing also administrative data. The result is one of the largest global database of medical and administrative data in the general population, covering nearly 65 million persons, far ahead of the UK's Clinical Practice Research Datalink (approximately five million persons), the Quebec Health Insurance Corporation (*Régie de l'assurance maladie du Québec*, approximately four million persons) or those of northern European countries [1]. Healthcare data are collected prospectively at the local level, and then transmitted to the National Health Insurance Fund for Salaried Workers (*Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés* [CNAMTS]) that hosts all the data in a huge digital warehouse called the National Health Insurance Inter-Scheme Information System (*Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie* [SNIIR-AM]) [1,4]. All SNIIR-AM data are linkable: it is possible to identify and to link all data corresponding to a given beneficiary among the dozen of tables contained in the SNIIR-AM.

Due to its width and to the individual, prospective and complete data recording for all beneficiaries, the SNIIR-AM is a very useful data source for medical research in the field of epidemiology, pharmacoepidemiology and health economics of rare diseases. To facilitate the building of patient cohorts for the most common diseases, a sample of 1/97th of the SNIIR-AM has been established since 2005 in order to provide a 20-year follow-up of beneficiaries. This sample is named the permanent beneficiaries sample (*échantillon généraliste de bénéficiaires* [EGB]) [4,5].

The aim of this article is to describe the main characteristics of the SNIIR-AM and the EGB architectures, to present the conditions for accessing to them and their main strengths and limitations when used for medical research. The potential of these databases in medical research is illustrated by the most recent publications.

1. Simplified architecture of the SNIIR-AM and the EGB

1.1. The SNIIR-AM

The SNIIR-AM was created in 2003 following the 1999 social security funding law [6]. Its objectives are to improve the quality of healthcare, contribute to a better management of the Health Insurance System and of public health politics, and inform health practitioners as regards their activity, accounts and prescriptions [7]. Initially consisting of only CNAMTS data (86% of insured patients), it was gradually enriched in 2009 by the data of all insured patients by linkage with information of the programme for the medicalization of information systems (*programme de médicalisation des systèmes d'information* [PMSI]) of public and private

hospitals from 2007 to 2010, and by linkage with dates of death (since 2009) [1].

Its general architecture and main recorded data are described in Fig. 1.

The inter-scheme consumption data (*données de consommation inter-régimes* [DCIR]) set includes all outpatient reimbursed health expenditures. These data are transmitted in real time by the CNAMTS and the various special insurance schemes.

This DCIR database is also linked with data from the health insurance medical service that includes information about long-term diseases (LTD), occupational accidents, and occupational diseases.

PMSI data stem from all private or public hospitals and are provided to the CNAMTS for linkage to the SNIIR-AM. Information includes the hospital identifier, the dates of start and end of stays, the diagnostic codes (one primary diagnosis, one related diagnosis and up to 30 associated diagnoses coded with the International Classification of Diseases, version ICD-10 [8]), the diagnosis-related group (*groupe homogène de malades* [GHM]) coding, the procedures (*Classification commune des actes médicaux* [CCAM] coding), the costly drugs dispensed, whether the stays occurred in a special unit (resuscitation, intensive care, neonatology or palliative care), and a score of severity for stays in intensive care units (Simplified Acute Physiology Score II). A database exists for Medicine, Surgery and Obstetrics hospitalisations (PMSI MCO for *médecine chirurgie obstétrique*), one for psychiatry (PMSI PSY for *psychiatrie*), one for home hospitalisations (PMSI HAD for *hospitalisation à domicile*), and one for after-care and rehabilitation (PMSI SSR for *soins de suite et de réadaptation*). PMSI data are updated every three months [1,4].

Demographics (age, gender, place of residence – municipality code, advantage of the Universal Health Coverage, affiliate scheme) are available in the DCIR and PMSI databases.

Data of a given individual are linked through a unique identification number named *numéro d'identification au répertoire* (NIR), which is a unique identifier for each insured person. However, the NIR is not accessible in the SNIIR-AM in order to preserve the identity of patients. It is made anonymous by a complex two-level procedure called *fonction d'occultation des informations nominatives* (FOIN), which is completely irreversible. This makes it difficult to match clinical cohort data with SNIIR-AM data (See Section 2) [1].

The depth of the SNIIR-AM is three years plus the current year. PMSI data kept by the Technical Agency for Hospitalisation Information (*Agence technique d'information sur l'hospitalisation* [ATHI]) have a sliding depth of 10 years plus the current year. The law allows conservation of successive SNIIR-AM extractions corresponding to 10 years of follow-up [7].

1.2. The EGB

The EGB has been established in 2005. It is a sample of 1/97th of insured persons in France, corresponding to 660,000 persons [4,5]. It is built by a random selection of NIRs representative of the French population by gender and by five-year increments [4]. The population of the EGB includes insured persons, whether they are receiving healthcare or not. In contrast, only individuals receiving healthcare are present in the SNIIR-AM. All health insurance schemes are included, except some special insurance schemes,

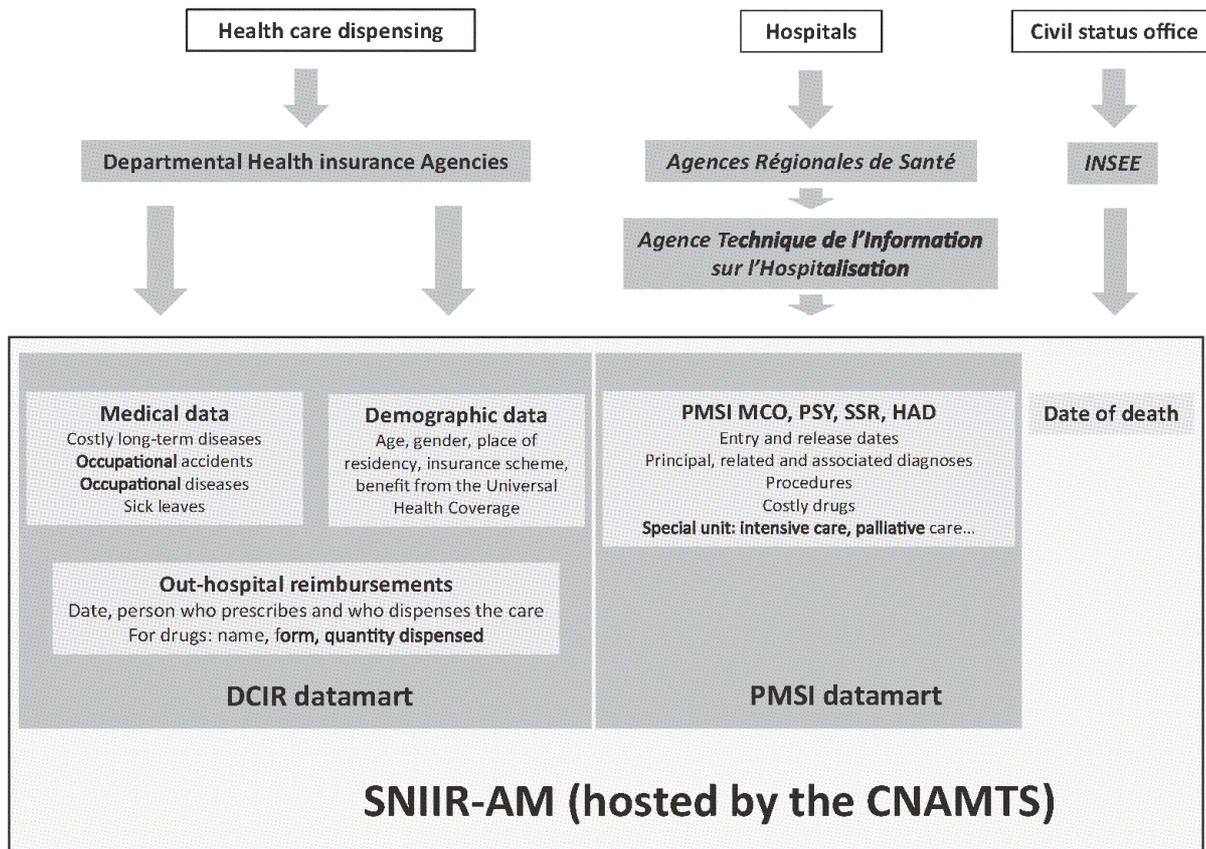


Fig. 1. Simplified architecture of the French National Health Insurance Information System. CNAMTS: *Caisse nationale de l'assurance Maladie des travailleurs salariés* (National Health Insurance Fund for Salaried Workers); DCIR: *données de consommation inter-régimes* (Inter-Scheme Consumption Data); HAD: *hospitalisation à domicile* (Home Hospitalization); INSEE: *Institut national des statistiques et des études économiques* (National Institute of Statistics and Economic Studies); MCO: *médecine, chirurgie, obstétrique* (Medicine, Surgery, Obstetrics); PMSI: *programme de médicalisation des systèmes d'information* (Program for the Medicalization of Information Systems); PSY: *psychiatrie*; SNIIR-AM: *Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie* (National Health Insurance Information System); SSR: *services de suite et de réadaptation* (after-care and rehabilitation).

whose data are progressively implemented. Data available are those of the SNIIR-AM. They are also anonymous. Individual data are stored and accessible for 20 years. When a patient dies, emigrates or is no longer insured, he or she is considered out of the cohort: his/her data are retained but censored on the release date. Newly insured persons are added quarterly to the EGB to keep constant the proportion of 1/97th of the insured persons in France [4].

Table 1 compares the SNIIR-AM with EGB. Because of the depth of the database and accessibility, the EGB is a database of choice for long-term cohorts of patients with common diseases.

2. Conditions for accessing the SNIIR-AM and the EGB

Conditions for accessing the SNIIR-AM and the EGB are strictly regulated by law [7]. The Health Data Institute (*Institut des données de santé* [IDS]) ensures the consistency of medico-administrative databases, data quality and availability of databases for research [9]. Any access request to the SNIIR-AM or the EGB for a project requires authorization from the IDS. Only non-profit research can apply [10].

Access to the EGB requires a direct secured connection to a devoted server, with no possibility to import data. As there is no database creation, only authorization from the IDS is required.

Direct access to the SNIIR-AM is not possible. Following authorization from the IDS and the National Data Protection Commission (*Commission nationale de l'informatique et des libertés* [CNIL]), CNAMTS engineers extract from the SNIIR-AM the study population according to the inclusion and non-inclusion criteria given to them. Data are supplied on a secure, electronic medium.

As noted above, SNIIR-AM and EGB data are irreversibly anonymous. Collecting the patients' NIR in a clinical cohort (in order to link cohort data with SNIIR-AM data) currently requires a State Council (*Conseil d'État*) decree, making this an almost impossible strategy in practice. A second strategy is to identify the NIRs achieving a probabilistic matching. It consists in recording in the clinical cohort indirect identifying data (date and place of birth, gender), plus possibly directly identifying data (name and surname). Then, these data are searched in the NIR repertory in order to try to identify the NIR that corresponds to a given patient. However, this later strategy can lead to errors and non-completeness in NIR identification [1].

3. Advantages and limitations

The advantages and limitations of the SNIIR-AM and of the EGB with existing or planned solutions to the limitations are

Table 1
Comparison of the *Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie (SNIIR-AM)* to the *échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB)*.

	SNIIR-AM	EGB
Population	All insurance schemes (since 2009) Only individuals receiving reimbursed healthcare (patients)	Dynamic sample of 1/97th (n = 660,000) of insured persons in France except SLM and some rare insurance schemes (not necessarily ill) Benefiting from health care or not Rare problem of loss of follow-up Recording during 20 years (start in 2005)
Database depth	3 years + the current year; 10 years for the PMSI Possibility to stock data for 10 years	
Data	Out-hospital reimbursed healthcare ALD, work accidents, occupational diseases, sick-leaves PMSI MCO, PSY, HAD, SSR	Out-hospital reimbursed health cares ALD, work accidents, occupational diseases, sick-leaves PMSI MCO only
Access	Non-profit research organizations IDS authorization CNIL authorization	Non-profit research organizations IDS authorization Direct access by connection to EGB server
Preferential use	Extraction by CNAMTS engineers Studies on rare diseases	Diseases with high prevalence Studies needing rapid results

ALD: *affection de longue durée* (long-term disease); CNAMTS: *Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés* (National Health Insurance Fund for Salaried Workers); CNIL: *Commission nationale de l'informatique et des libertés* (National Data Protection Commission); EGB: *échantillon généraliste des bénéficiaires* (permanent beneficiaries sample); HAD: *hospitalisation à domicile* (home hospitalization); IDS: *institut des données de santé* (Health Data Institute); PMSI: *programme de médicalisation des systèmes d'information* (Program for the Medicalization of Information Systems); PSY: psychiatry; SLM: *sections locales mutualistes*; SNIIR-AM: *Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie*; SSR: *soins de suite et de réadaptation* (after-care and rehabilitation).

summarized in Table 2. The main uses of these databases for medical research are listed in Table 3.

The main limitation of these databases is their complexity. An extraction of the SNIIR-AM has several dozen of tables, some only used for accountancy, containing hundreds of variables and

millions of lines. A SNIIR-AM dictionary is available for users of the health insurance databases. As the EGB is dedicated to medical research, a "simplified EGB" emerged in late 2013, simplifying the presentation of outpatient healthcare. However, training on the complex architecture of these bases is mandatory since 2013.

Table 2
Advantages and limitations of the SNIIR-AM and the EGB.

	Advantages	Limitations	Recent proposal for improvement
Architecture	Overall sight of the patient's care program Financial data (health economics studies) Prospective recording of the data Depth of the database: 2005–2025 (EGB)	Complexity, constant evolution Time-varying depth of 3 years + current year (SNIIR-AM)	Training by the CNAMTS and the IDS (currently available) Creation of the "simplified EGB" (end-2013) Increase of SNIIR-AM depth and possibility to stock consecutive extractions Creation of a national health identifier
Insured persons	All insured persons in France, healthcare consumption in a "real-world" practice	Complexity to identify healthcare for children due to the possibility of several rights holder No detailed socio-professional data Absence of the SLM in the EGB	Linkage with CNAV data Addition to SLM data currently implemented in the EGB
Out-hospital healthcare data	Date and price of the health care, identity of the prescriber and of the dispenser Drugs: date, exact pharmaceutical form, number of dispensed units	No recording of the indications No recording of the results of paraclinical examinations Drugs: prescription data are not recorded; over-the-counter drugs are not recorded	Pharmacoepidemiological approaches for modelization of drug exposure
In-hospital data	All hospital stays in public or private hospitals in France Up to 32 diagnosis codes, procedures, costly drug dispensing, hospitalization in special care departments (intensive care units, neonatology...)	Isolated diagnosis codes sometimes not reliable No detailed clinical data; no drug exposure data excepted costly treatments PMSI PSY, HAD and SSR poorly featured in the SNIIR-AM and absent from the EGB No data from medico-social structures housing ageing people	Algorithms combining LTD and hospitalization diagnosis codes, procedures and drugs Improvement of PMSI PSY, HAD and SSR encoding; PMSI PSY, HAD et SSR currently implemented in the EGB Addition of data from medico-social structures for ageing people (currently tested) Coding of consultations
Access	Easy individual access to the EGB server	No data for consultation if no procedure is performed 17 months on average to obtain SNIIR-AM extraction No direct access to the NIR	Improvement of accessibility to SNIIR-AM data Drafting by the State Council of a decree serving as general framework for secure access to the NIR

CNAV: *Caisse nationale d'assurance vieillesse* (National Fund for Ageing); EGB: *échantillon généraliste des bénéficiaires* (permanent beneficiaries sample); HAD: *hospitalisation à domicile* (home hospitalization); NIR: *numéro d'inscription au répertoire* (unique identification number for any insured adult); PMSI: *programme de médicalisation des systèmes d'information* (Program for the Medicalization of Information Systems); PSY: psychiatry; SLM: *sections locales mutualistes*; SNIIR-AM: *Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie*; SSR: *soins de suite et de réadaptation* (after-care and rehabilitation).

Table 3
Main uses of the French health insurance system databases for medical research.

Field	Main uses
Epidemiology	Assessment of incidence and prevalence of diseases Assessment of geographical variations of incidence and prevalence of diseases—description of healthcare programs (procedures, examinations performed for a given disease) Assessment of the impact of guidelines on healthcare
Pharmacoepidemiology	Assessment of vaccine coverage Quantification of drug exposure Assessment of rare adverse drug events Assessment of drug effectiveness in the world-life practice, including comparisons not carried out in trials before marketing Assessment of the impact of health decision or campaign on drug consumption
Health economics	Assessment of healthcare costs (procedures, examinations, work stoppage, sick-leaves, transport...) Cost-effectiveness comparisons of therapeutic or prevention strategies

The EGB and the SNIIR-AM user groups meet regularly with officials of the IDS and the CNAMTS to keep abreast of updates, and communicate on secure forums. The EMOIS (*évaluation, management, organisation, information, santé*) group organizes meetings and publishes reports to promote and improve research on the SNIIR-AM and the EGB [11]. Working on these data also requires sufficient knowledge of data management using the statistical software SASTM (SAS Institute, North Carolina, USA) used on the EGB server. Working on SNIIR-AM data extractions requires to have a secured server with sufficient capacity.

As previously suggested, a second general limitation is the access to SNIIR-AM data extractions. Obtaining the necessary authorizations and data extraction by CNAMTS engineers requires 17 months on average [10].

3.1. Advantages and limitations in epidemiology

The major advantage of these databases is the huge number of patients they include and the prospective data collection. Therefore, large cohorts can be built in these databases to clarify the epidemiology of diseases at a nationwide level and taking into account geographical variations. The SNIIR-AM is a very useful data source to estimate the incidence and prevalence of rare diseases, such as lupus or immune thrombocytopenia [12,13]. For instance, we could identify 3771 incident immune thrombocytopenia patients in the SNIIR-AM during a two-year period [13]. For comparison, the most important cohort of immune thrombocytopenia patients ever built in medico-administrative databases was in the UK Clinical Practice Research Datalink that identified 1145 incident adults during a 15-year period. The huge number of patients followed in the SNIIR-AM allows the assessment of variations according to age, gender, seasons or areas [12,13].

A possible limitation in the use of medico-administrative databases in epidemiology is the validity of diagnosis codes. Quality control before data transmission to the CNAMTS and audits involves mainly the treatment of aberrant or missing data [4]. Moreover, financial coding of healthcare is preferentially checked. LTD attributions are not exhaustive for a given disease: for example, patients who have already obtained a LTD for diabetes mellitus and suffering from myocardial infarction do not systematically request for a new LTD for myocardial infarction [1]. In the PMSI, the details of

diagnosis codes (primary, related and associated) should be studied and not the GHMs, which form an accounting harmonization. Limitations in the accuracy of coding are inherent to those of the ICD-10 [8]. Consequently, several French researchers and CNAMTS engineers develop algorithms for the identification of prevalent or incident patients that combine LTD and PMSI diagnosis codes, medical procedures and drugs used as proxies (such as antidiabetic or hypoglycaemic drugs to identify diabetic patients). Recently, an approach combining diagnosis codes, endoscopic and surgical procedures demonstrated its efficacy in identifying incident patients with colonic cancer [14]. Similarly, an estimation method of the Charlson comorbidity score, an important covariable in epidemiology, has been validated in the SNIIR-AM [15]. It uses similar algorithms to identify comorbidities.

A second limitation is the lack of detailed clinical data and of results of paraclinical examinations. Only events accompanying the diagnosis or complicating the disease are encoded in the PMSI. The inability to collect the NIR prevents any reliable connection with clinical data. Recent reports of the High Council of Public Health (*Haut Conseil de la Santé Publique*) [1] and Bras-Loth report commissioned by the Minister of Social Affairs and Health [2] stress the urgency of drafting a State Council decree serving as a general framework for secured access to the NIR.

Moreover, the PMSI database does not collect the entire hospital activities: in the absence of procedure, consultations and emergency department stays lasting less than 24 hours are not recorded. The PMSI PSY, SSR and HAD are still poorly featured in the SNIIR-AM and absent from the EGB.

Patients are identified thanks to their NIR. That makes studies carried out in pediatric populations more complex. Indeed, children do not have their own rights as insured persons. Consumption of care is through their "rights holder" (usually the legally guardian). As a child may have several rights holders (both parents, for example) to facilitate access to care, the consumption of care of one child can be linked in the SNIIR-AM with several identifiers. A national health identifier should soon be created to solve this problem [1].

Lastly, demographic data are limited. Only all-cause mortality can now be evaluated in the SNIIR-AM as in a recent follow-up study in the general population after initial hospitalisation for heart failure [16]. The causes of death should be specified in the SNIIR-AM in the near future by individual linkage of the causes of death from the epidemiology centre for causes of death (*Centre d'épidémiologie des causes de décès* [CépiDc]) of the National Institute of Health and Medical Research (*Institut national de la santé et de la recherche médicale* [Inserm]) [1]. Lack of socio-professional data could be completed in the future by linkage of data with the National Fund for Ageing (*Caisse nationale de vieillesse*) [1]. A score of social deprivation [17] may also soon be added in the EGB.

3.2. Advantages and limitations in pharmacoepidemiology

The field of pharmacoepidemiology assesses the use, the effectiveness and the safety of drugs in a real-world practice (after marketing authorization). Therefore, health insurance databases are frequently used as a material for pharmacoepidemiological studies. They are the most appropriate tools to evaluate the immunisation coverage in the general population [18,19] or specific populations. We have estimated the exposure to pneumococcal vaccine in adult patients with primary immune thrombocytopenia treated with rituximab [20] as recommended by French guidelines [21]. The EGB was also used to assess the relative frequency of prescribing biotherapies in rheumatoid arthritis [22]. Health insurance databases are tools of choice to assess compliance with the recommendations at the population level, as shown recently by the

exposure to recommended drugs after myocardial infarction [23]. However, they cannot be used to assess accurately the reasons for non-adherence to recommendations.

The depth of the EGB make possible a dynamic view of drug exposure: our team was able to show the increasing number of patients exposed to baclofen in recent years for alcohol abuse [24] and the impact of health authorities alerts about safety of antipsychotics in elderly patients on the rate of prescription of psychotropic drugs in this population [25]. Moreover, the SNIIR-AM and the EGB allow the identification of consumer profiles [26].

Drug effectiveness in real-world practice can be assessed from the SNIIR-AM or the EGB, by overall mortality (soon, cause-specific mortality), and serious events (in-hospital and LTD diagnosis codes, procedures or drugs used as proxies). These databases are a powerful material to compare the efficacy of two drugs with the same indication, but which have not been compared in clinical trials. Moreover, they allow stratification of the analyses on subgroups of patients excluded from clinical trials (elderly patients with comorbidities, poly-medicated, etc.) due to the large number of patients they include. Recently, a study conducted in the SNIIR-AM and including 163,801 patients showed no superiority of rosuvastatin compared with simvastatin used for primary prevention in reducing mortality and the occurrence of stroke and myocardial infarction [27].

The SNIIR-AM and the EGB are particularly suitable bases for post-marketing authorization safety studies, in order to assess the occurrence of rare adverse events [28–30]. Such studies have previously led to decisions of public health as regards drug marketing. Of note, these safety studies in the SNIIR-AM are not limited to drugs: a study assessing the impact of complications after colonoscopy (such as perforation and gastrointestinal bleeding) has been recently published [31]. As regards immunopathology, these databases are appropriate for the follow-up in the long-term of cohorts of patients suffering from rare diseases. Two studies carried out in a Canadian database similar to the SNIIR-AM (the *Régie de l'assurance maladie du Québec* database) assessed the risk of infection on corticosteroids in older rheumatoid arthritis patients [32,33]. Our team is currently working in the SNIIR-AM with a similar approach on the benefit-to-risk balance of the different therapeutic strategies used in primary immune thrombocytopenia (FAITH study, No. ENCePP 4574) [34]. Lastly, in-hospital and out-hospital financial data are extremely detailed, and research in the field of health economics is rising in the SNIIR-AM and the EGB.

However, some limitations should be kept in mind: as mentioned previously, the indications of treatments and of paraclinical examinations are not recorded. They are deducted from LTD and hospital diagnosis codes, as well as from some procedures or drugs used as proxies. Only dispensing of reimbursed drugs is recorded: self-medication with over-the-counter drugs cannot be measured. Detailed information regarding the dose of pharmaceutical forms and the number of units dispensed are available. However, the prescribed dose is not recorded. This should be modeled thanks to pharmacoepidemiological methods. These approaches use most frequently the Defined Daily Dose defined for each drug by the World Health Organization [35]. Validation of these pharmacoepidemiological methods is an important field of research, for instance regarding the modelization of drug exposure from rare dispensing [36] or the impact of cumulative doses [37]. During hospital stays, only data regarding the dispensed costly drugs are available. Therefore, it is difficult to identify an exposure to cyclophosphamide for instance. Current generalization of computerized prescription in French hospitals may fill this “black hole” of in-hospital drug exposures. Lastly, let recall that dispensing is not synonymous of drug intake by patients, but this is a pitfall of most studies on drugs.

4. Conclusion

The SNIIR-AM and the EGB offer great possibilities for medical research, particularly in Internal Medicine: allowing the building of cohorts with prospective recording of data and with unequalled statistical power, they might contribute to better know the epidemiology of rare diseases, and may have an impact on guidelines for their treatment. A major issue remains the facilitation of data linkage with the data of clinical cohorts.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest concerning this article.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article (The French version of this article) can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2014.11.009>.

References

- [1] Haut Conseil de la Santé Publique. Pour une meilleure utilisation des bases de données administratives et médico-administratives nationales pour la santé publique et la recherche; 2012 <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=258> [Accessed 01 July 2014].
- [2] Bras P-L, Loth A. Rapport sur la gouvernance et l'utilisation des données de santé; 2013 http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_donnees_de_sante_2013.pdf [Accessed 01 July 2014].
- [3] Bases de données utilisables. Portail Épidémiologie – France. Available at: <https://epidemiologie-france.aviesan.fr>. [Accessed 01 July 2014].
- [4] Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2010;58:286–90.
- [5] De Roquefeuil L, Studer A, Neumann A, Merlière Y. L'échantillon généraliste des bénéficiaires: représentativité, portée et limites. *Prat Organisation Soins* 2009;40:213–23.
- [6] Loi n° 98-1194 du 23 décembre 1998 de financement de la sécurité sociale pour 1999. *Journal Officiel de La République Française* 1998;300:19646.
- [7] Arrêté du 19 juillet 2013 relatif à la mise en œuvre du Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie. *Journal Officiel de La République Française* 2013;0187:13791.
- [8] World Health Organization. International Classification of Diseases; 2014 <http://www.who.int/classifications/icd/en/> [Accessed 01 July 2014].
- [9] Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. *Journal Officiel de La République Française* 2004;190:14598.
- [10] Institut des Données de Santé. Rapport au Parlement; 2013 <http://www.institut-des-donnees-de-sante.fr/telechargements/RA-IDS-2013bdf.pdf> [Accessed 01 July 2014].
- [11] Riou C, Fresson J, Serre J, Avillach P, Leveneur L, Quantin C. Guide de bonnes pratiques permettant d'assurer la confidentialité des données de santé recueillies en milieu hospitalier lors de leur réutilisation à des fins de traitement statistique; 2013 http://emois.org/images/EMOIS2014/soumission_resp.pdf [Accessed 01 July 2014].
- [12] Arnaud L, Fagot J-P, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.034>.
- [13] Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailer L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia in France: a nationwide population-based study. *Blood* 2014;124:3308–15.
- [14] Quantin C, Benzenine E, Hägi M, Auverlot B, Abrahamowicz M, Cottenet J, et al. Estimation of national colorectal cancer incidence using claims databases. *J Cancer Epidemiol* 2012;2012:298369.
- [15] Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, Weill A, Ricordeau P, Alla F, et al. Score de Charlson à partir des données du Sniiram chaînées au PMSI: faisabilité et valeur pronostique sur la mortalité à un an. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2013;61:S9.
- [16] Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juillièrre Y, et al. First hospitalization for heart failure in France in 2009: patient characteristics and 30-day follow-up. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:570–85.
- [17] Rey G, Joungla E, Fouillet A, Hémond D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997–2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* 2009;9:33.
- [18] Tuppin P, Samson S, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. Seasonal influenza vaccination coverage in France during two influenza seasons (2007 and

- 2008) and during a context of pandemic influenza A(H1N1) in 2009. *Vaccine* 2011;29:4632–7.
- [19] Fagot J-P, Boutrelle A, Ricordeau P, Weill A, Allemand H. HPV vaccination in France: uptake, costs and issues for the National Health Insurance. *Vaccine* 2011;29:3610–6.
- [20] Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Adoue D, Sailler L. L'exposition aux vaccins recommandés est faible chez les patients non splénectomisés atteints de thrombopénie immunologique primaire et exposés au rituximab. Résultats de l'étude FAITH (French Adult Immune Thrombocytopenia: a pharmacoepidemiological study). *Rev Med Interne* 2014;35:A78–9.
- [21] Haute Autorité de santé. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins; 2009 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/ald_2_pnds_pti_limune_enft_adulte_web.pdf [Accessed 01 July 2014].
- [22] Fautrel B, Joubert J-M, Cukierman G, Laurendeau C, Gourmelen J, Fagnani F. Rheumatoid arthritis (RA), comorbidities and biological agents uptake in France: analysis of a national claims database. *Ann Rheum Dis* 2013;72:337.
- [23] Bezin J, Pariente A, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Abouelfath A, Robinson P, et al. Use of the recommended drug combination for secondary prevention after a first occurrence of acute coronary syndrome in France. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:429–36.
- [24] Dupouy J, Fournier J-P, Jouanjus É, Palmaro A, Poutrain J-C, Oustric S, et al. Baclofen for alcohol dependence in France: incidence of treated patients and prescription patterns: a cohort study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:192–9.
- [25] Gallini A, Andrieu S, Donohue JM, Oumouhou N, Lapeyre-Mestre M, Gardette V. Trends in use of antipsychotics in elderly patients with dementia: impact of national safety warnings. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:95–104.
- [26] Pariente A, Pinet M, Moride Y, Merlière Y, Moore N, Fourier-Réglat A. Factors associated with persistence of cholinesterase inhibitor treatments in the elderly. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:680–6.
- [27] Neumann A, Maura G, Weill A, Ricordeau P, Alla F, Allemand H. Comparative effectiveness of rosuvastatin versus simvastatin in primary prevention among new users: a cohort study in the French national health insurance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:240–50.
- [28] Weill A, Païta M, Tuppin P, Fagot J-P, Neumann A, Simon D, et al. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:1256–62.
- [29] Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012;55:1953–62.
- [30] Blin P, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Ambrosino B, Bernard MA, Abouelfath A, et al. Insulin glargine and risk of cancer: a cohort study in the French National Healthcare Insurance Database. *Diabetologia* 2012;55:644–53.
- [31] Blotière P-O, Weill A, Ricordeau P, Alla F, Allemand H. Perforations and haemorrhages after colonoscopy in 2010: a study based on comprehensive French health insurance data (SNIRAM). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014;38:112–7.
- [32] Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp M-E, Ray DW, Bernatsky S, Suissa S, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1128–33.
- [33] Dixon WG, Kezouh A, Bernatsky S, Suissa S. The influence of systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:956–60.
- [34] Moulis G, Sailler L, Adoue D, Lapeyre-Mestre M. Pharmacoepidemiology of immune thrombocytopenia: protocols of FAITH and CARMEN studies. *Thérapie* 2014;69:437–48.
- [35] World Health Organization. ATC/DDD Index; 2014 [Accessed 01 July 2014] http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- [36] Pottegård A, Hallas J. Assigning exposure duration to single prescriptions by use of the waiting time distribution. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:803–9.
- [37] Sylvestre M-P, Abrahamowicz M. Flexible modeling of the cumulative effects of time-dependent exposures on the hazard. *Stat Med* 2009;28:3437–53.

Annexe 3. Tables et variables du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) utilisées pour la constitution de la cohorte FAITH

Abréviations :

- ALD : Affection de Longue Durée
- CCAM: Classification Commune des Actes Médicaux
- CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, version 10
- CIP: Club InterPharmaceutique
- DCIR : Données de Consommation Inter-Régimes
- FINESS : Fichier National des Etablissements Sanitaires et Sociaux
- LPP: Liste des Produits et Prestations
- MCO: Médecine, Chirurgie, Obstétrique
- PMSI: Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
- RSA: Résumé de Sortie Anonymisé
- SNIIRAM: Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
- UCD: Unité Commune de Dispensation

Tableau 1. Liste des tables et variables utilisées dans l'entrepôt des Données de Consommation Inter-Régimes (DCIR) pour la constitution de la cohorte FAITH.

Nom de la table	Contenu	Variable(s) utilisée(s) pour le chaînage avec les autres tables	Variables utilisées hors chaînage des données	
			Nom	Description
IR_IMB_R	Données des ALD	ENQ_NUM (identifiant patient)	MED_MTF_COD IMB_ALD_DTD IMB_ALD_DTF	Code CIM-10 de l'ALD Date de début de l'ALD Date de fin de l'ALD
EB_PRS_F	- Données administratives - Variables de chaînage pour l'identification univoque des remboursements de prestations ambulatoires car c'est la seule table contenant à la fois ces variables de chaînage et l'identifiant du patient (ENQ_NUM)	- Chaînage avec le détail des prestations ambulatoires (tables EB_CAM_F et EB_PHA_F) : combinaison de 9 variables de jointure pour identifier de façon univoque une prestation : DCT_ORG_NUM, FLX_DIS_DTD, FLX_EMT_NUM, FLX_EMT_ORD, FLX_EMT_TYP, FLX_TRT_DTD, ORG_CLE_NUM, PRS_ORD_NUM, REM_TYP_AFF - Chaînage avec les autres tables : ENQ_NUM (identifiant patient)	BEN_AMA_COD BEN_DCD_DTE BEN_NAI_ANN BEN_RES_COM BEN_RES_DPT BEN_RNG_GEM BEN_SEX_COD EXE_SOI_DTD PRE_PRE_DTD	Age (en mois si >2 ans, en années sinon) Date de décès Année de naissance Code commune de résidence Département de résidence Rang de jémellité Genre Date d'exécution de la prestation Date de prescription de la prestation
EB_CAM_F	Actes ambulatoires	Chaînage avec la table EB_PRS_F : combinaison des 9 variables de jointure : DCT_ORG_NUM, FLX_DIS_DTD, FLX_EMT_NUM, FLX_EMT_ORD, FLX_EMT_TYP, FLX_TRT_DTD, ORG_CLE_NUM, PRS_ORD_NUM, REM_TYP_AFF	CAM_PRS_IDE CAM_ACT_DTE	Code de l'acte (CCAM) Date d'exécution de l'acte
EB_PHA_F	Délivrances ambulatoires de médicaments remboursés	Chaînage avec la table EB_PRS_F : combinaison des 9 variables de jointure : DCT_ORG_NUM, FLX_DIS_DTD, FLX_EMT_NUM, FLX_EMT_ORD, FLX_EMT_TYP, FLX_TRT_DTD, ORG_CLE_NUM, PRS_ORD_NUM, REM_TYP_AFF	PHA_PRS_IDE PHA_ACT_QSN	Médicament délivré (code CIP) Quantité d'unités délivrées

Tableau 2. Liste des tables et variables utilisées dans l'entrepôt des du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) Médecine, Chirurgie, Obstétrique (MCO) pour la constitution de la cohorte FAITH.

Nom de la table	Contenu de la table	Variables utilisée pour le chaînage avec les autres tables	Variables utilisées hors chaînage des données	
			Nom	Description
MCO-C	Table de chaînage contenant la correspondance entre des séjours et les identifiants des patients (ENQ_NUM)	- Chaînage avec les autres tables du PMSI MCO (détails des séjours) : combinaison de 3 variables de jointure pour identifier de façon univoque un séjour : ETA_NUM (numéro FINISS de l'établissement), RSA_NUM (numéro de RSA) et SOR_ANN (année de fin du séjour) - Chaînage avec les autres tables : ENQ_NUM (identifiant patient)	-	-
MCO-B	- Données administratives - Diagnostics principal et relié	Chaînage avec la table MCO-C avec les 3 variables de jointure : ETA_NUM, RSA_NUM et SOR_ANN	ENT_DAT SOR_DAT AGE_ANN AGE_JOUR COD_SEX BDI_COD DGN_PAL DGN_REL	Date de début de séjour Date de fin de séjour Age du patient à l'entrée, en années Age du patient à l'entrée, en jours Genre Code géographique de résidence Diagnostic principal (code CIM-10) Diagnostic relié (code CIM-10)
MCO-D	Diagnostics associés	Chaînage avec la table MCO-C avec les 3 variables de jointure : ETA_NUM, RSA_NUM et SOR_ANN	ASS_DGN	Diagnostics associés (code CIM-10)
MCO-A	Actes au cours des séjours	Chaînage avec la table MCO-C avec les 3 variables de jointure : ETA_NUM, RSA_NUM et SOR_ANN	CDC_ACT ENT_DAT_DEL	Code de l'acte (CCAM) Délai entre la date de début de séjour et la date d'exécution de l'acte (jours)
MCO-MED	Dispensation de médicaments onéreux au cours de l'hospitalisation et rétrocedés pour les établissements publics	Chaînage avec la table MCO-C avec les 3 variables de jointure : ETA_NUM, RSA_NUM et SOR_ANN	UCD_COD ADM_NBR DELAI	Médicament délivré (code UCD) Quantité d'unités délivrées Délai entre la date de

			ADM_MOIS	début de séjour et la date de dispensation (jours) Mois de la date de dispensation
			DAT_ADM_ANN	Année de la date de dispensation
MCO-FH	Dispensation de médicaments onéreux au cours de l'hospitalisation pour les établissements privés	Chaînage avec la table MCO-C avec les 3 variables de jointure : ETA_NUM, RSA_NUM et SOR_ANN	COD_UCD	Médicament délivré (code UCD)
			QUA_COD	Quantité d'unités délivrées
MCO-FHSTC	Dispensation de médicaments rétrocédés pour les établissements privés	Chaînage avec la table MCO-C avec les 3 variables de jointure : ETA_NUM, RSA_NUM et SOR_ANN	UCD_COD	Médicament délivré (code UCD)
			QUA	Quantité d'unités délivrées
			SOR_MOIS	Mois de la date de dispensation
			SOR_ANN	Année de la date de dispensation

Annexe 4. Documents de recueil de données du registre CARMEN

Etude CARMEN : Cytopénies Auto-immunes : Registre Midi-PyrénéEN

NOTE D'INFORMATION POUR LE PATIENT

Exemplaire à signer par le médecin et le patient et à conserver par le PATIENT

Madame, Monsieur,

Votre médecin vient de vous diagnostiquer une thrombopénie immunologique, aussi appelée « purpura thrombopénique immunologique » ou « purpura thrombopénique idiopathique ». Cette maladie est rare. Elle peut être isolée ou s'associer à d'autres maladies. Elle peut être aiguë (durer moins de trois mois) ou devenir chronique (plus de trois mois, voire persister plusieurs années). On connaît bien les mécanismes et l'évolution de cette maladie. On dispose également de plusieurs traitements efficaces, tant pour les formes aiguës que pour les formes chroniques de thrombopénie immunologique.

En revanche, on ne connaît pas bien son épidémiologie, c'est-à-dire la fréquence de la maladie dans la population française, le nombre de nouveaux cas annuels, la fréquence des signes de la maladie (hémorragies et autres symptômes), la fréquence de son association à d'autres maladies qui sont systématiquement recherchées par votre médecin. De même, on ne connaît pas bien le retentissement de la thrombopénie immunologique sur le quotidien (qualité de vie). Enfin, concernant les différents traitements de la forme chronique de la maladie, on ne sait pas actuellement quels sont les traitements préférentiellement utilisés par les médecins en France, et l'on manque de suivi à long terme pour certains de ces médicaments (maintien de l'efficacité à long terme, effets indésirables tardifs).

D'où l'importance de cette étude. Elle permettra de mieux connaître la maladie et de mieux la prendre en charge. Elle est demandée par le Centre National de Référence sur les Cytopénies Auto-immunes (Professeur Bertrand Godeau, hôpital Henri Mondor, Créteil) qui est le centre national français de recherche et d'expertise sur la thrombopénie immunologique. Il s'agit d'un registre régional, c'est-à-dire qu'il vise à suivre dans toute une région tous les patients nouvellement atteints de thrombopénie immunologique. La région Midi-Pyrénées a été choisie et c'est le Centre Régional Midi-Pyrénées de Compétence sur les Cytopénies Auto-immunes (dirigé par le Professeur Daniel Adoue au CHU de Toulouse) qui réalise cette étude.

Ce registre est très important. Il permettra de répondre aux inconnues et incertitudes concernant l'épidémiologie, le retentissement sur la vie quotidienne et la prise en charge de cette maladie rare. Il concernera des centaines de patients, et vise à suivre le maximum de patients nouvellement atteints de thrombopénie immunologique en Midi-Pyrénées à partir de 2012 (idéalement, tous les patients nouvellement atteints de thrombopénie immunologique en Midi-Pyrénées à partir de 2012).

Votre médecin, en tant que spécialiste de la thrombopénie immunologique en région Midi-Pyrénées, vous a ainsi proposé de participer à cette étude. Si vous acceptez de participer, votre médecin remplira lorsqu'il vous verra à l'occasion de consultation ou d'hospitalisation un questionnaire décrivant vos symptômes, les résultats des examens complémentaires réalisés et les traitements mis en œuvre. Vous remplirez vous-même un questionnaire évaluant le retentissement de la maladie sur votre vie quotidienne. Nous aurons également accès à certaines informations vous concernant par l'Assurance maladie : demande d'Affections de Longue Durée pour thrombopénie immunologique et dates d'hospitalisations. Aucune consultation ou aucune hospitalisation, aucun examen complémentaire, aucun

Pour tout renseignement : Guillaume Moullis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables) : 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN : Cytopénies Auto-immunes : Registre Midi-PyrénéEN

traitement ne vous sera imposé. Il s'agit simplement de suivre ce que votre médecin vous propose en fonction de votre état de santé. Le rythme des consultations et la prise en charge de votre maladie reste décidés par votre médecin et ne seront en aucune façon modifiés par votre participation à l'étude. La seule contrainte pour vous sera le remplissage du questionnaire sur la qualité de vie lors des visites chez votre médecin spécialiste. Le temps de remplissage du questionnaire estimé à cinq minutes.

Les questionnaires remplis par vous-même et par votre médecin seront anonymisés par votre médecin avant d'être transmis au Centre Régional Midi-Pyrénées de Compétence sur les Cytopénies Auto-immunes pour être informatisés et analysés. Pour vérifier l'exhaustivité de l'inclusion de tous les patients atteints de thrombopénie immunologique en Midi-Pyrénées, l'Assurance maladie nous transmettra chaque année certaines données anonymes (le sexe, le département de résidence, l'année et le département de naissance) concernant tous les patients nouvellement hospitalisés pour cette maladie. Cela nous permettra de quantifier si certains patients n'ont pas été déclarés à notre registre et ainsi d'évaluer son exhaustivité. Conformément à la loi, le recueil et le traitement de ces données anonymisées a été validé par une autorisation de la Commission Nationale Informatique et Libertés (décision DR-2012-438 pour la demande d'autorisation 912339). Dans le cadre d'un contrôle de la qualité des informations recueillies, votre dossier pourra être tiré au sort. Dans ce cas, une personne attachée de recherche du CHU de Toulouse consultera votre dossier médical pour y vérifier la validité des informations recueillies dans les questionnaires. Elle est bien évidemment tenue au secret professionnel.

Vous êtes bien sûr totalement libres de participer à cette étude. En cas de non participation, votre médecin signalera l'existence d'un nouveau cas (anonymement, sous la forme d'un numéro), et aucune donnée vous concernant ne sera recueillie. En cas de participation, vous pourrez vous retirer de l'étude à tout moment sans justification. Conformément à la loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978, vous avez un droit d'accès aux données vous concernant recueillies dans étude. Si vous le souhaitez, il vous suffira de le demander à votre médecin qui fera le lien avec le Centre Régional Midi-Pyrénées de Compétence sur les Cytopénies Auto-immunes, de façon à conserver votre anonymat. De la même façon, vous pouvez également demander à être informé des résultats globaux de cette étude (loi du 04 mars 2002). En cas de non-participation, ni votre relation avec votre médecin ni la prise en charge de votre maladie ne seront modifiés.

En vous remerciant pour votre participation,

Attestation du médecin qu'il a dispensé au patient
toutes les informations résumées dans ce document
Nom, prénom, date et signature du médecin

Accord du patient pour la participation à l'étude
Nom, prénom, date et signature du patient

Etude CARMEN

RECUEIL INITIAL

Date [] [] / [] [] / [] [] [] []

Nom et signature du médecin : _____

Département de résidence du patient : [] []

Année de naissance du patient : [] [] [] [] Département de naissance du patient : [] []

Numéro local du patient : [] [] [] []

Numéro Midi-Pyrénées du patient (ne pas remplir) : [] [] [] []

Contexte de la visite initiale (cocher) :

Consultation Hospitalisation de jour Hospitalisation traditionnelle

RESPECT DES CRITERES D'INCLUSION

- Patient suspect de PTI OUI / NON
- Patient adulte (≥ 18 ans) OUI / NON
- Le patient sera suivi pour son PTI en région Midi-Pyrénées OUI / NON

Une seule réponse « NON » à l'une des questions ci-dessus empêche la participation au registre.

- Le patient a signé le consentement de participation au registre OUI / NON

Si le patient refuse de participer au registre, merci de remplir et de renvoyer la feuille « SIGNALEMENT D'UN PATIENT INCIDENT NON INCLUS DANS LE REGISTRE »

TERRAIN

1. Age au diagnostic : [] [] [] []

2. Sexe : Masculin/Féminin

3. Poids : [] [] [] [] kg

4. Antécédents auto-immuns et date du diagnostic :

-
-
-
-

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables) : 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

5. Antécédents néoplasiques :

Type	Année de diagnostic	Rémission/guérison/actif

6. Antécédents infectieux chroniques :

Infection à VHC : OUI / NON
 Infection à VHB : OUI / NON
 Infection à VIH : OUI / NON

7. Antécédents digestifs :

Symptomatologie ulcéreuse actuelle OUI / NON
 Antécédent d'ulcère gastroduodénal OUI / NON
 Antécédent d'infection à *Helicobacter pylori* OUI / NON

Si OUI :

Date du diagnostic : □□/□□/□□□□

Eradication : OUI / NON

8. Antécédents et facteurs de risque cardiovasculaires :

Infarctus du myocarde/angor OUI / NON
 Accident vasculaire cérébral OUI / NON
 Artériopathie oblitérante des membres inférieurs OUI / NON
 Anévrisme de l'aorte abdominale OUI / NON
 Hypertension artérielle OUI / NON
 Diabète de type 1 OUI / NON
 Diabète de type 2 OUI / NON
 Tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans OUI / NON
 Hypercholestérolémie LDL OUI / NON
 Hypertriglycéridémie OUI / NON

9. Autres antécédents (si aucun, inscrire « AUCUN ») :

Etude CARMEN

10. Exposition médicamenteuse dans les huit semaines précédant les premiers symptômes (y compris **vaccinations et automédication** notamment par AINS et antalgiques)

Nom du médicament	Date de début	Date de fin

11. Expositions toxiques avant les premiers signes : OUI / NON

Si oui, préciser

Type : _____

Date de début d'exposition : □□ / □□ / □□□

Date de fin d'exposition : □□ / □□ / □□□

12. Syndrome infectieux dans les six semaines avant le diagnostic : OUI / NON

Si oui, préciser :

Grippal OUI / NON

Gastro-entéritique OUI / NON

Autre (précisez) _____

Etude CARMEN

BILAN REALISE AU DIAGNOSTIC (liste non exhaustive et non obligatoire)

Date du DIAGNOSTIC : / /

Date du premier symptôme : / /

Type du premier symptôme :

- hémorragique : OUI / NON

- numération plaquettaire systématique OUI / NON

Hépatomégalie OUI / NON

Splénomégalie OUI / NON

Adénopathies OUI / NON

Autres signes cliniques d'intérêt : OUI / NON

Si OUI, précisez : _____

Taux de plaquettes : / μ l

Hémoglobine : g/dl

Leucocytes : / μ l

PNN : / μ l

Lymphocytes : / μ l

Score hémorragique de Khellaf et Godeau :

Détail du score (entourer) :

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

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables) : 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

Myélogramme réalisé : OUI / NON

Si oui, résultat :

Frottis sanguin réalisé : OUI / NON

Si oui, résultat :

Bilan hépatique :

- TGO : [] [] [] [] UI/l non réalisé
- TGP : [] [] [] [] UI/l non réalisé
- GGT : [] [] [] [] UI/l non réalisé
- PAL : [] [] [] [] UI/l non réalisé
- Bilirubine totale : [] [] [] [] / μ l non réalisé
- Bilirubine libre : [] [] [] [] / μ l non réalisé
- Créatinine : [] [] [] [] μ mol/l OU [] [] [] mg/l non réalisé
- TP : [] [] [] [] % non réalisé
- TCA : [] [] / [] [] secondes non réalisé
- Fibrinogène : [] [] [] [] g/l non réalisé
- Haptoglobine : [] [] [] g/l non réalisé
- CRP : [] [] [] [] g/l non réalisé
- VS : [] [] [] [] g/l non réalisé
- Anticorps anti-nucléaires : I/[] [] [] [] négatif non réalisé
- Si positif, spécificité : _____ pas de spécificité
- Test de Coombs : positif négatif non réalisé
- Anticoagulant circulant : positif négatif non réalisé
- Anticorps anticardiolipine : [] [] [] [] gpl négatif non réalisé
- Anticorps anti- β 2-GPI : [] [] [] [] UI/l négatif non réalisé
- Anticorps antiphosphatidyléthanolamine : [] [] [] gpl négatif non réalisé
- TSH : [] [] [] [] UI/l non réalisé
- Anticorps anti-thyroglobuline : positif négatif non réalisé
- Anticorps anti-TPO : positif négatif non réalisé
- Anticorps anti-récepteur à la TSH (TRAK) : positif négatif non réalisé
- Recherche d'infection à *Helicobacter pylori*: positif négatif non réalisé
- Méthode : _____
- Sérologie VHC : positif négatif non réalisé
- Sérologie VHB : positif négatif non réalisé
- Ag HBs : positif négatif non réalisé

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél [en heures ouvrables] : 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

AcHBs : positif négatif non réalisé
AcHBc : positif négatif non réalisé
Sérologie VIH : positif négatif non réalisé
Electrophorèse des protides sanguins :
taux de gammaglobuline : g/l non réalisé
pic d'allure monoclonale : OUI / NON
Dosage pondéral des immunoglobulines :
IgG : g/l non réalisé
IgM : g/l non réalisé
IgA : g/l non réalisé

Immunophénotypage des lymphocytes circulants réalisé : OUI / NON

Si oui, résultat : _____

Recherche de thrombopénie constitutionnelle réalisée : OUI / NON

Si oui, résultat : _____

Recherche d'anticorps antiplaquettes : positif négatif non réalisé

Si réalisé, nom de la technique de recherche : _____

Echographie abdominale réalisée : OUI / NON

Si oui, résultat : _____

Durée de vie isotopique des plaquettes réalisée : OUI / NON

Si oui, résultat : _____

Au final :

Diagnostic d'une autre cause de thrombopénie que la thrombopénie immunologique :

OUI / NON Si oui, précisez : _____

Diagnostic d'une cause de thrombopénie immunologique secondaire :

OUI / NON Si oui, précisez : _____

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél [en heures ouvrables] : 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

TRAITEMENT INITIAL MIS EN PLACE

Traitement spécifique mis en œuvre : OUI / NON

Si oui,

Corticoïdes :

Date d'initiation : / /

Nom :

Dose quotidienne : mg d'équivalent prednisone

IgIV :

Dates : / /

/ /

/ /

/ /

Nom :

Dose quotidienne : g/kg

Immunoglobulines anti-D :

Dates : / /

/ /

/ /

/ /

Nom :

Dose quotidienne : UI

Vincristine/vinblastine :

Date d'initiation : / /

Nom :

Dose quotidienne : mg

Analogue de la thrombopoïétine (romiplostim/eltrombopag) :

Date d'initiation : / /

Nom :

Dose quotidienne : mg(eltrombopag) / µg/kg (romiplostim)

Transfusion plaquettaire :

Dates : / /

/ /

/ /

/ /

Etude CARMEN

Transfusion en globules rouges :

Dates : / /
/ /
/ /
/ /

Facteur VII activé :

Date d'initiation : / /

Nom : _____

Dose quotidienne : _____

Geste d'hémostase :

Date : / /

Type : _____

Autres traitements :

Date de début	Nom	Dose quotidienne

BILAN DU TRAITEMENT INITIAL A CETTE VISITE (si applicable)

Des traitements initialement mis en place (listés ci-dessus) ont-ils été arrêtés ? OUI / NON

Si oui, détail :

Nom	Date d'arrêt	Raison de l'arrêt

Le(s) traitement(s) mis en place ont-ils été efficaces ? OUI / NON

Si oui,

- date de la rémission (plaquettes > 30 000/ml deux fois à une semaine d'intervalle et doublement de la numération plaquettaire et absence de signes hémorragiques):

/ /

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables) : 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

- date de la rémission complète (plaquettes > 100 000/ml deux fois à une semaine d'intervalle et absence de signes hémorragiques) :

□□/□□/□□□□

Effets indésirables :

Nom de l'effet indésirable : _____

Date de survenue : □□/□□/□□□□

Date de fin éventuelle : □□/□□/□□□□

Gravité* : OUI / NON

** Un effet indésirable est « grave » si il entraîne un décès, met en jeu le pronostic vital, entraîne une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation > 24 heures, une incapacité séquellaire, des conséquences obstétricales (malformation congénitale, fausse-couche, mort fœtale), ou s'il est jugé « médicalement significatif » par le médecin.*

Evolution (cocher) :

- favorable
- séquelles
- décès
- non encore rétabli
- interruption de grossesse
- malformation
- inconnue

Médicament(s), suspect(s) ou non, pris lors de la survenue de l'effet indésirable : remplir le tableau ci-dessous

Dénomination	Posologie	Voie d'administration	Date de début de prise	Si arrêt, date de fin de prise	Motif de prescription

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél [en heures ouvrables]: 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

De nouveaux traitements du PTI sont-ils mis en place l'issue de cette visite ? OUI / NON

Si oui, détail :

Nom	Date de début	Dose

QUALITE DE VIE

Nombre de journées d'hospitalisation depuis le diagnostic :

Est-ce que le patient a un emploi rémunéré ? OUI / NON

Si oui, nombre de jours d'arrêt de travail :

Le score de qualité de vie a-t-il été complété par le patient ? OUI / NON

=> Si oui, joindre le questionnaire rempli par le patient après y avoir apposé le numéro local du patient.

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables) : 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

PREMIERE VISITE DE SUIVI (entre J15 et J45 après le diagnostic)

Date / /

Nom et signature du médecin : _____

Département de résidence du patient :

Année de naissance du patient : Département de naissance du patient :

Numéro local du patient :

Numéro Midi-Pyrénées du patient (ne pas remplir) :

Motif de la visite :

Fin d'hospitalisation	OUI / NON
Suivi	OUI / NON
Echec thérapeutique	OUI / NON
Effet indésirable du traitement mis en œuvre pour la thrombopénie immunologique	OUI / NON

Autres (préciser) : _____

BILAN CLINICO-BIOLOGIQUE

Le patient a-t-il présenté des signes hémorragiques depuis la dernière visite ? OUI / NON

Si oui,

Nombre d'épisodes hémorragiques depuis la dernière visite :

Description des épisodes :

- pétéchies	OUI/NON
- ecchymoses	OUI/NON
- gingivorragies provoquées (brossage)	OUI/NON
- gingivorragies spontanées	OUI/NON
- bulles hémorragiques intra-buccales	OUI/NON
- épistaxis	OUI/NON
- hématurie	OUI/NON
- métrorragies	OUI/NON
- ménorragies	OUI/NON
- hémorragie digestive	OUI/NON
- hémoptysie	OUI/NON
- saignement intra-crânien	OUI/NON

Taux de plaquettes à cette visite : /ml

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables) : 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

Score hémorragique à cette visite :

Détail du score (entourer) :

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

BILAN DU TRAITEMENT

Dose de corticoïdes à cette visite : mg

Nom du corticoïde : _____

Des traitements du PTI ont-ils été mis en œuvre depuis la dernière visite ? OUI / NON

Si oui, détail :

Médicament	Dose	Date de début

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables) : 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

Des traitements du PTI ont-ils été arrêtés depuis la dernière visite ? OUI / NON

Si oui, détail :

Médicament	Date de fin	Motif d'arrêt

Efficacité des traitements depuis la dernière visite

Le(s) traitement(s) mis en place ont-ils été efficaces ? OUI / NON

Si oui,

- date de la rémission (plaquettes > 30 000/ml deux fois à une semaine d'intervalle et doublement de la numération plaquettaire et absence de signes hémorragiques):

□□ / □□ / □□□□

- date de la rémission complète (plaquettes > 100 000/ml deux fois à une semaine d'intervalle et absence de signes hémorragiques) :

□□ / □□ / □□□□

Numérations plaquettaires depuis la dernière visite :

Date	Valeur (/ μ l)

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables): 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

Effets indésirables :

Nom de l'effet indésirable : _____

Date de survenue : □□ / □□ / □□□□

Date de fin éventuelle : □□ / □□ / □□□□

Gravité* : OUI / NON

** Un effet indésirable est « grave » si il entraîne un décès, met en jeu le pronostic vital, entraîne une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation > 24 heures, une incapacité séquellaire, des conséquences obstétricales (malformation congénitale, fausse-couche, mort fœtale), ou s'il est jugé « médicalement significatif » par le médecin.*

Evolution (cocher) :

- favorable
- séquelles
- décès
- non encore rétabli
- interruption de grossesse
- malformation
- inconnue

Médicament(s), suspect(s) ou non, pris lors de la survenue de l'effet indésirable : remplir le tableau ci-dessous

Dénomination	Posologie	Voie d'administration	Date de début de prise	Si arrêt, date de fin de prise	Motif de prescription

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél [en heures ouvrables]: 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

Autres événements médicalement significatifs survenus depuis la visite précédente

Nom	Date de survenue	Evolution

De nouveaux traitements du PTI sont-ils mis en place l'issue de cette visite ? OUI / NON

Si oui, détail :

Nom	Date de début	Dose

QUALITE DE VIE

Nombre de journées d'hospitalisation traditionnelles depuis la dernière visite :

Nombre de journées d'hospitalisation de jour depuis la dernière visite :

Nombre de consultation depuis la dernière visite :

Est-ce que le patient a un emploi rémunéré ? OUI / NON

Si oui, nombre de jours d'arrêt de travail depuis la dernière visite :

Le score de qualité de vie a-t-il été complété par le patient ? OUI / NON

=> Si oui, joindre le questionnaire rempli par le patient après y avoir apposé le numéro local du patient.

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables): 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

DEUXIEME VISITE DE SUIVI (environ M3 après le diagnostic)

Date / /

Nom et signature du médecin : _____

Département de résidence du patient :

Année de naissance du patient : Département de naissance du patient :

Numéro local du patient :

Numéro Midi-Pyrénées du patient (ne pas remplir) :

Motif de la visite :

Fin d'hospitalisation	OUI / NON
Suivi	OUI / NON
Echec thérapeutique	OUI / NON
Effet indésirable du traitement mis en œuvre pour la thrombopénie immunologique	OUI / NON

Autres (préciser) : _____

BILAN CLINICO-BIOLOGIQUE

Le patient a-t-il présenté des signes hémorragiques depuis la dernière visite ? OUI / NON

Si oui,

Nombre d'épisodes hémorragiques depuis la dernière visite :

Description des épisodes :

- pétéchies	OUI/NON
- ecchymoses	OUI/NON
- gingivorragies provoquées (brossage)	OUI/NON
- gingivorragies spontanées	OUI/NON
- bulles hémorragiques intra-buccales	OUI/NON
- épistaxis	OUI/NON
- hématurie	OUI/NON
- métrorragies	OUI/NON
- ménorragies	OUI/NON
- hémorragie digestive	OUI/NON
- hémoptysie	OUI/NON
- saignement intra-crânien	OUI/NON

Taux de plaquettes à cette visite : /ml

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables) : 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

Score hémorragique à cette visite :

Détail du score (entourer) :

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

BILAN DU TRAITEMENT

Dose de corticoïdes à cette visite : mg

Nom du corticoïde : _____

Des traitements du PTI ont-ils été mis en œuvre depuis la dernière visite ? OUI / NON

Si oui, détail :

Médicament	Dose	Date de début

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables) : 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

Des traitements du PTI ont-ils été arrêtés depuis la dernière visite ? OUI / NON

Si oui, détail :

Médicament	Date de fin	Motif d'arrêt

Efficacité des traitements depuis la dernière visite

Le(s) traitement(s) mis en place ont-ils été efficaces ? OUI / NON

Si oui,

- date de la rémission (plaquettes > 30 000/ml deux fois à une semaine d'intervalle et doublement de la numération plaquettaire et absence de signes hémorragiques):

□□ / □□ / □□□□

- date de la rémission complète (plaquettes > 100 000/ml deux fois à une semaine d'intervalle et absence de signes hémorragiques) :

□□ / □□ / □□□□

Numérations plaquettaires depuis la dernière visite :

Date	Valeur (/ μ l)

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables): 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

Effets indésirables :

Nom de l'effet indésirable : _____

Date de survenue : □□ / □□ / □□□□

Date de fin éventuelle : □□ / □□ / □□□□

Gravité* : OUI / NON

** Un effet indésirable est « grave » si il entraîne un décès, met en jeu le pronostic vital, entraîne une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation > 24 heures, une incapacité séquellaire, des conséquences obstétricales (malformation congénitale, fausse-couche, mort fœtale), ou s'il est jugé « médicalement significatif » par le médecin.*

Evolution (cocher) :

- favorable
- séquelles
- décès
- non encore rétabli
- interruption de grossesse
- malformation
- inconnue

Médicament(s), suspect(s) ou non, pris lors de la survenue de l'effet indésirable : remplir le tableau ci-dessous

Dénomination	Posologie	Voie d'administration	Date de début de prise	Si arrêt, date de fin de prise	Motif de prescription

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél [en heures ouvrables]: 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

Autres événements médicalement significatifs survenus depuis la visite précédente

Nom	Date de survenue	Evolution

De nouveaux traitements du PTI sont-ils mis en place l'issue de cette visite ? OUI / NON

Si oui, détail :

Nom	Date de début	Dose

QUALITE DE VIE

Nombre de journées d'hospitalisation traditionnelles depuis la dernière visite :

Nombre de journées d'hospitalisation de jour depuis la dernière visite :

Nombre de consultation depuis la dernière visite :

Est-ce que le patient a un emploi rémunéré ? OUI / NON

Si oui, nombre de jours d'arrêt de travail depuis la dernière visite :

Le score de qualité de vie a-t-il été complété par le patient ? OUI / NON

=> Si oui, joindre le questionnaire rempli par le patient après y avoir apposé le numéro local du patient.

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables) : 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

TROISIEME VISITE DE SUIVI (environ M6 après le diagnostic)

Date / /

Nom et signature du médecin : _____

Département de résidence du patient :

Année de naissance du patient : Département de naissance du patient :

Numéro local du patient :

Numéro Midi-Pyrénées du patient (ne pas remplir) :

Motif de la visite :

Fin d'hospitalisation	OUI / NON
Suivi	OUI / NON
Echec thérapeutique	OUI / NON
Effet indésirable du traitement mis en œuvre pour la thrombopénie immunologique	OUI / NON

Autres (préciser) : _____

BILAN CLINICO-BIOLOGIQUE

Le patient a-t-il présenté des signes hémorragiques depuis la dernière visite ? OUI / NON

Si oui,

Nombre d'épisodes hémorragiques depuis la dernière visite :

Description des épisodes :

- pétéchies	OUI/NON
- ecchymoses	OUI/NON
- gingivorragies provoquées (brossage)	OUI/NON
- gingivorragies spontanées	OUI/NON
- bulles hémorragiques intra-buccales	OUI/NON
- épistaxis	OUI/NON
- hématurie	OUI/NON
- métrorragies	OUI/NON
- ménorragies	OUI/NON
- hémorragie digestive	OUI/NON
- hémoptysie	OUI/NON
- saignement intra-crânien	OUI/NON

Taux de plaquettes à cette visite : /ml

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables) : 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

Score hémorragique à cette visite :

Détail du score (entourer) :

Âge		Saignement gastro-intestinal		
Age > 65 ans	2	Saignement digestif sans anémie		4
Age > 75 ans	5	Saignement digestif avec anémie (perte de plus de 2 g d'hémoglobine) et/ou choc		15
Saignement cutané		Saignement urinaire		
Purpura pétéchial localisé (membres)	1	Hématurie macroscopique sans anémie		4
Purpura ecchymotique	2	Hématurie macroscopique avec anémie aiguë		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			
Saignements muqueux				
Epistaxis unilatérale	2			
Epistaxis bilatérale	3			
Bulles hémorragiques spontanées ou gingivorragies spontanées	5			

BILAN DU TRAITEMENT

Dose de corticoïdes à cette visite : mg

Nom du corticoïde : _____

Des traitements du PTI ont-ils été mis en œuvre depuis la dernière visite ? OUI / NON

Si oui, détail :

Médicament	Dose	Date de début

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables) : 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

Des traitements du PTI ont-ils été arrêtés depuis la dernière visite ? OUI / NON

Si oui, détail :

Médicament	Date de fin	Motif d'arrêt

Efficacité des traitements depuis la dernière visite

Le(s) traitement(s) mis en place ont-ils été efficaces ? OUI / NON

Si oui,

- date de la rémission (plaquettes > 30 000/ml deux fois à une semaine d'intervalle et doublement de la numération plaquettaire et absence de signes hémorragiques):

□□ / □□ / □□□□

- date de la rémission complète (plaquettes > 100 000/ml deux fois à une semaine d'intervalle et absence de signes hémorragiques) :

□□ / □□ / □□□□

Numérations plaquettaires depuis la dernière visite :

Date	Valeur (/ μ l)

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél [en heures ouvrables]: 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

Effets indésirables :

Nom de l'effet indésirable : _____
Date de survenue : □□ / □□ / □□□□
Date de fin éventuelle : □□ / □□ / □□□□
Gravité* : OUI / NON

** Un effet indésirable est « grave » si il entraîne un décès, met en jeu le pronostic vital, entraîne une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation > 24 heures, une incapacité séquellaire, des conséquences obstétricales (malformation congénitale, fausse-couche, mort fœtale), ou s'il est jugé « médicalement significatif » par le médecin.*

Evolution (cocher) :

- favorable
- séquelles
- décès
- non encore rétabli
- interruption de grossesse
- malformation
- inconnue

Médicament(s), suspect(s) ou non, pris lors de la survenue de l'effet indésirable : remplir le tableau ci-dessous

Dénomination	Posologie	Voie d'administration	Date de début de prise	Si arrêt, date de fin de prise	Motif de prescription

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél [en heures ouvrables] : 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

Autres événements médicalement significatifs survenus depuis la visite précédente

Nom	Date de survenue	Evolution

De nouveaux traitements du PTI sont-ils mis en place l'issue de cette visite ? OUI / NON

Si oui, détail :

Nom	Date de début	Dose

QUALITE DE VIE

Nombre de journées d'hospitalisation traditionnelles depuis la dernière visite :

Nombre de journées d'hospitalisation de jour depuis la dernière visite :

Nombre de consultation depuis la dernière visite :

Est-ce que le patient a un emploi rémunéré ? OUI / NON

Si oui, nombre de jours d'arrêt de travail depuis la dernière visite :

Le score de qualité de vie a-t-il été complété par le patient ? OUI / NON

=> Si oui, joindre le questionnaire rempli par le patient après y avoir apposé le numéro local du patient.

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables) : 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

QUATRIEME VISITE DE SUIVI (environ M12 après le diagnostic)

Date / /

Nom et signature du médecin : _____

Département de résidence du patient :

Année de naissance du patient : Département de naissance du patient :

Numéro local du patient :

Numéro Midi-Pyrénées du patient (ne pas remplir) :

Motif de la visite :

Fin d'hospitalisation	OUI / NON
Suivi	OUI / NON
Echec thérapeutique	OUI / NON
Effet indésirable du traitement mis en œuvre pour la thrombopénie immunologique	OUI / NON

Autres (préciser) : _____

BILAN CLINICO-BIOLOGIQUE

Le patient a-t-il présenté des signes hémorragiques depuis la dernière visite ? OUI / NON

Si oui,

Nombre d'épisodes hémorragiques depuis la dernière visite :

Description des épisodes :

- pétéchies	OUI/NON
- ecchymoses	OUI/NON
- gingivorragies provoquées (brossage)	OUI/NON
- gingivorragies spontanées	OUI/NON
- bulles hémorragiques intra-buccales	OUI/NON
- épistaxis	OUI/NON
- hématurie	OUI/NON
- métrorragies	OUI/NON
- ménorragies	OUI/NON
- hémorragie digestive	OUI/NON
- hémoptysie	OUI/NON
- saignement intra-crânien	OUI/NON

Taux de plaquettes à cette visite : /ml

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables) : 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

Score hémorragique à cette visite : |_|_|

Détail du score (entourer) :

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

BILAN DU TRAITEMENT

Dose de corticoïdes à cette visite : |_|_|_| mg

Nom du corticoïde : _____

Des traitements du PTI ont-ils été mis en œuvre depuis la dernière visite ? OUI / NON

Si oui, détail :

Médicament	Dose	Date de début

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables) : 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

Des traitements du PTI ont-ils été arrêtés depuis la dernière visite ? OUI / NON

Si oui, détail :

Médicament	Date de fin	Motif d'arrêt

Efficacité des traitements depuis la dernière visite

Le(s) traitement(s) mis en place ont-ils été efficaces ? OUI / NON

Si oui,

- date de la rémission (plaquettes > 30 000/ml deux fois à une semaine d'intervalle et doublement de la numération plaquettaire et absence de signes hémorragiques):

□□ / □□ / □□□□

- date de la rémission complète (plaquettes > 100 000/ml deux fois à une semaine d'intervalle et absence de signes hémorragiques) :

□□ / □□ / □□□□

Numérations plaquettaires depuis la dernière visite :

Date	Valeur (/ μ l)

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables): 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

Effets indésirables :

Nom de l'effet indésirable : _____

Date de survenue : □□ / □□ / □□□□

Date de fin éventuelle : □□ / □□ / □□□□

Gravité* : OUI / NON

** Un effet indésirable est « grave » si il entraîne un décès, met en jeu le pronostic vital, entraîne une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation > 24 heures, une incapacité séquellaire, des conséquences obstétricales (malformation congénitale, fausse-couche, mort fœtale), ou s'il est jugé « médicalement significatif » par le médecin.*

Evolution (cocher) :

- favorable
- séquelles
- décès
- non encore rétabli
- interruption de grossesse
- malformation
- inconnue

Médicament(s), suspect(s) ou non, pris lors de la survenue de l'effet indésirable : remplir le tableau ci-dessous

Dénomination	Posologie	Voie d'administration	Date de début de prise	Si arrêt, date de fin de prise	Motif de prescription

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél [en heures ouvrables]: 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

Autres événements médicalement significatifs survenus depuis la visite précédente

Nom	Date de survenue	Evolution

De nouveaux traitements du PTI sont-ils mis en place l'issue de cette visite ? OUI / NON

Si oui, détail :

Nom	Date de début	Dose

QUALITE DE VIE

Nombre de journées d'hospitalisation traditionnelles depuis la dernière visite :

Nombre de journées d'hospitalisation de jour depuis la dernière visite :

Nombre de consultation depuis la dernière visite :

Est-ce que le patient a un emploi rémunéré ? OUI / NON

Si oui, nombre de jours d'arrêt de travail depuis la dernière visite :

Le score de qualité de vie a-t-il été complété par le patient ? OUI / NON

=> Si oui, joindre le questionnaire rempli par le patient après y avoir apposé le numéro local du patient.

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables) : 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

**VISITE DE SUIVI SEMESTRIELLE après la visite de M12
(environ M16 après le diagnostic puis tous les six mois)**

Date / /

Nom et signature du médecin : _____

Département de résidence du patient :

Année de naissance du patient : Département de naissance du patient :

Numéro local du patient :

Numéro Midi-Pyrénées du patient (ne pas remplir) :

Motif de la visite :

Fin d'hospitalisation	OUI / NON
Suivi	OUI / NON
Echec thérapeutique	OUI / NON
Effet indésirable du traitement mis en œuvre pour la thrombopénie immunologique	OUI / NON
Autres (préciser) : _____	

BILAN CLINICO-BIOLOGIQUE

Le patient a-t-il présenté des signes hémorragiques depuis la dernière visite ? OUI / NON

Si oui,

Nombre d'épisodes hémorragiques depuis la dernière visite :

Description des épisodes :

- pétéchies	OUI/NON
- ecchymoses	OUI/NON
- gingivorragies provoquées (brossage)	OUI/NON
- gingivorragies spontanées	OUI/NON
- bulles hémorragiques intra-buccales	OUI/NON
- épistaxis	OUI/NON
- hématurie	OUI/NON
- métrorragies	OUI/NON
- ménorragies	OUI/NON
- hémorragie digestive	OUI/NON
- hémoptysie	OUI/NON
- saignement intra-crânien	OUI/NON

Taux de plaquettes à cette visite : /ml

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables) : 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

Score hémorragique à cette visite :

Détail du score (entourer) :

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

BILAN DU TRAITEMENT

Dose de corticoïdes à cette visite : mg

Nom du corticoïde : _____

Des traitements du PTI ont-ils été mis en œuvre depuis la dernière visite ? OUI / NON

Si oui, détail :

Médicament	Dose	Date de début

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables) : 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

Des traitements du PTI ont-ils été arrêtés depuis la dernière visite ? OUI / NON

Si oui, détail :

Médicament	Date de fin	Motif d'arrêt

Efficacité des traitements depuis la dernière visite

Le(s) traitement(s) mis en place ont-ils été efficaces ? OUI / NON

Si oui,

- date de la rémission (plaquettes > 30 000/ml deux fois à une semaine d'intervalle et doublement de la numération plaquettaire et absence de signes hémorragiques):

□□/□□/□□□□

- date de la rémission complète (plaquettes > 100 000/ml deux fois à une semaine d'intervalle et absence de signes hémorragiques) :

□□/□□/□□□□

Numérations plaquettaires depuis la dernière visite :

Date	Valeur (/ μ l)

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables): 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

Effets indésirables :

Nom de l'effet indésirable : _____

Date de survenue : [[]]/[[]]/[[]]

Date de fin éventuelle : [[]]/[[]]/[[]]

Gravité* : OUI / NON

** Un effet indésirable est « grave » si il entraîne un décès, met en jeu le pronostic vital, entraîne une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation > 24 heures, une incapacité séquellaire, des conséquences obstétricales (malformation congénitale, fausse-couche, mort fœtale), ou s'il est jugé « médicalement significatif » par le médecin.*

Evolution (cocher) :

- favorable
- séquelles
- décès
- non encore rétabli
- interruption de grossesse
- malformation
- inconnue

Médicament(s), suspect(s) ou non, pris lors de la survenue de l'effet indésirable : remplir le tableau ci-dessous

Dénomination	Posologie	Voie d'administration	Date de début de prise	Si arrêt, date de fin de prise	Motif de prescription

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables): 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

Autres événements médicalement significatifs survenus depuis la visite précédente

Nom	Date de survenue	Evolution

De nouveaux traitements du PTI sont-ils mis en place l'issue de cette visite ? OUI / NON

Si oui, détail :

Nom	Date de début	Dose

QUALITE DE VIE

Nombre de journées d'hospitalisation traditionnelles depuis la dernière visite :

Nombre de journées d'hospitalisation de jour depuis la dernière visite :

Nombre de consultation depuis la dernière visite :

Est-ce que le patient a un emploi rémunéré ? OUI / NON

Si oui, nombre de jours d'arrêt de travail depuis la dernière visite :

Le score de qualité de vie a-t-il été complété par le patient ? OUI / NON

=> Si oui, joindre le questionnaire rempli par le patient après y avoir apposé le numéro local du patient.

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables): 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Questionnaire de santé SF36

Date [] [] [] [] [] []

Etude CARMEN

Numéro local du patient : [] [] [] [] [] []

Numéro Midi-Pyrénées (ne pas remplir) : [] [] [] [] [] []

Comment répondre

Les questions qui suivent portent sur votre santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.

Veillez répondre à toutes les questions en entourant le chiffre correspondant à la réponse choisie, comme il est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est : (entourez la réponse de votre choix)

Excellente	1
Très bonne	2
Bonne	3
Médiocre	4
Mauvaise	5

2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ? (entourez la réponse de votre choix)

Bien meilleur que l'an dernier	1
Plutôt meilleur	2
À peu près pareil	3
Plutôt moins bon	4
Beaucoup moins bon	5

3. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	1	2
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e)) (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
b. avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité	1	2
c. avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude	1	2

5. Au cours de ces 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances (entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

6. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ? (entourez la réponse de votre choix)

Nulle	1
Très faible	2
Faible	3
Moyenne	4
Grande	5
Très grande	6

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ? (entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

8. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a gêné(e) dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ? (entourez la réponse de votre choix)

En permanence	1
Une bonne partie du temps	2
De temps en temps	3
Rarement	4
Jamais	5

Etude CARMEN

9. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel. (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Oui, beaucoup limité(e) 1	Oui, un peu limité(e) 2	Non, pas du tout limité(e) 3
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
c. Soulever et porter les courses	1	2	3
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
e. Monter un étage par l'escalier	1	2	3
f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g. Marcher plus d'un km à pied	1	2	3
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
i. Marcher une centaine de mètres	1	2	3
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

10. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où : (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	En permanence 1	Très souvent 2	Souvent 3	Quelque fois 4	Rarement 5	Jamais 6
a. vous vous êtes senti(e) dynamique?	1	2	3	4	5	6
b. vous vous êtes senti(e) très nerveux(se)?	1	2	3	4	5	6
c. vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral?	1	2	3	4	5	6
d. vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e)?	1	2	3	4	5	6
e. vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie?	1	2	3	4	5	6
f. vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e)?	1	2	3	4	5	6
g. vous vous êtes senti(e) épuisé(e)?	1	2	3	4	5	6
h. vous vous êtes senti(e) heureux(se)?	1	2	3	4	5	6
i. vous vous êtes senti(e) fatigué(e)?	1	2	3	4	5	6

11. Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas : (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Totalement vrai 1	Plutôt vrai 2	Je ne sais pas 3	Plutôt fausse 4	Totalement fausse 5
a. Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
b. Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
d. Je suis en excellent santé	1	2	3	4	5

Veuillez vérifier que vous avez bien fourni une réponse pour chacune des questions. Merci de votre collaboration.
copyright © New England Medical Center Hospitals, Inc., 1993 All rights reserved. (IQOLA SF-36 French (France) Version 1.3)

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables): 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Etude CARMEN

SIGNALEMENT D'UN PATIENT INCIDENT NON INCLUS DANS LE REGISTRE

Date □□/□□/□□□□

Nom et signature du médecin : _____

Numéro local du patient : □ □□□

Numéro Midi-Pyrénées du patient (ne pas remplir) : □□□□

Motif de non-inclusion (cocher) :

Le patient est inclus dans un essai thérapeutique

Le patient a refusé de donner son consentement de participation au registre

Pour tout renseignement : Guillaume Moulis, UMR INSERM-UPS 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse, Fax : 05 61 14 59 28, Tél (en heures ouvrables): 05 61 14 56 06, email : registre.carmen@chu-toulouse.fr

Titre et résumé en anglais

Title: Pharmacoepidemiology of immune thrombocytopenia in France: follow-up of a cohort built in the French national health insurance database and creation of a clinical registry.

Abstract: Immune thrombocytopenia (ITP) is a rare autoimmune bleeding disorder. ITP epidemiology is not well known. ITP treatment is based on glucocorticoids, and intravenous polyvalent immunoglobulin in case of severe bleeding. ITP becomes persistent (lasting more than 3 months) or chronic (more than 12 months) in about 70% of adults. In that case, non-corticosteroid treatments are suggested, mostly splenectomy, rituximab and thrombopoietin receptor agonists. The use of these treatments have never been assessed in the real life practice as well as their effectiveness and safety, particularly as regards the risk of infection. Vaccinations are recommended before splenectomy or rituximab. However, the vaccination rates and their effectiveness has not been assessed. We build two complementary materials: 1) the *French Adult Immune Thrombocytopenia: a pHarmaeoepidemiological study* (FAITH) is the cohort of all incident primary ITP adults persistently treated (more than 3 months), built in the French health Insurance system database (*Système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie*, SNIIRAM) at the national level; 2) the *Cytopénie Auto-immune : Registre Midi-PyrénéEN* (CARMEN) registry that includes and follows all incident ITP adults in the French Midi-Pyrénées region. Thanks to these two cohorts, we could assess the epidemiology of incident ITP in France; describe the exposure ITP treatments; assess the vaccination coverage in rituximab treated and splenectomized patients in France; and assess the risk of infection according to ITP treatments and the protective effect of the vaccines in this population.

AUTEUR : MOULIS Guillaume

TITRE : Pharmacoépidémiologie de la thrombopénie immunologique en France. Suivi de cohorte issue du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie et création d'un registre clinique.

DIRECTEURS de THESE : Dr Maryse LAPEYRE-MESTRE, Pr Laurent SAILLER

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse, le 5 janvier 2016

RESUME en Français : La thrombopénie immunologique (TI) est une maladie auto-immune rare. Son épidémiologie est mal connue. Le traitement de la TI aiguë repose sur les corticoïdes et les immunoglobulines. Passée la phase aiguë, plusieurs traitements sont possibles, dont la splénectomie, le rituximab et les agonistes du récepteur à la thrombopoïétine. L'exposition aux traitements de la TI en vie réelle n'a jamais été évaluée, et leur risque infectieux jamais comparé. Des vaccinations sont recommandées avant le rituximab et la splénectomie, mais la couverture vaccinale n'est pas connue. Nous avons constitué deux matériels complémentaires : 1) la cohorte *French Adult Immune Thrombocytopenia : a pHarmacoepidemiological study* (FAITH) est la cohorte des patients adultes incidents ayant une TI primaire traités de façon persistante (plus de 3 mois), bâtie dans le Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) au niveau national ; 2) le registre Cytopénie Auto-immune : Registre Midi-PyrénéEN (CARMEN) est une étude observationnelle en vie réelle suivant les patients incidents de TI dans la région Midi-Pyrénées. Grâce à ces deux cohortes, nous avons décrit l'épidémiologie de la TI incidente en France, l'exposition aux traitements et la couverture vaccinale chez l'adulte, et évalué le risque infectieux des traitements et l'effet protecteur des vaccins.

TITRE et résumé en Anglais au recto de la dernière page

MOTS-CLES : thrombopénie immunologique ; pharmacoépidémiologie ; épidémiologie ; Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie ; rituximab ; splénectomie ; agonistes du récepteur de la thrombopoïétine ; infection ; vaccin.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : PHARMACOLOGIE

INTITULE ET ADRESSE DU LABORATOIRE : UMR 1027 INSERM-Université Paul Sabatier, équipe 6. Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse.