

Sommaire

Table des illustrations	7
Abréviations	10
Résumé des travaux de thèse	13
Summary	14
Valorisation des travaux de thèse.....	15
1. Introduction générale	17
1.1. Généralités sur le Purpura Thrombopénique Immunologique.....	17
1.1.1. Définition.....	17
1.1.2. Incidence et prévalence	18
1.1.3. Physiopathologie.....	21
1.1.3.1. Facteurs génétiques	21
1.1.3.2. Facteurs environnementaux	22
1.1.3.3. Destruction périphérique des plaquettes	24
1.1.3.3.1. Réaction auto-immune humorale.....	24
1.1.3.3.2. Implication des autres cellules immunitaires	25
1.1.3.4. Défaut de production médullaire de plaquettes	26
1.1.3.4.1. Une origine immunologique	26
1.1.3.4.2. Une stimulation médullaire insuffisante.....	27
1.1.4. Diagnostic.....	29
1.1.5. Causes secondaires	29
1.1.6. Evolution	30
1.1.7. Morbimortalité.....	30
1.1.7.1. Risque de saignement.....	31
1.1.7.2. Risque de thrombose	32
1.1.7.3. Risque d'infection	35
1.1.7.4. Mortalité	36
1.2. Prise en charge du PTI.....	37
1.2.1. Objectifs du traitement des patients atteints de PTI.....	37
1.2.2. Médicaments de première ligne	38
1.2.3. Les corticoïdes.....	38
1.2.3.1. Médicaments commercialisés.....	39
1.2.3.2. Pharmacodynamie	39

1.2.3.3.	Utilisation et efficacité	41
1.2.3.4.	Principaux effets indésirables	42
1.2.3.5.	Interactions médicamenteuses.....	45
1.2.4.	Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV)	45
1.2.4.1.	Médicaments commercialisés.....	46
1.2.4.2.	Pharmacodynamie	46
1.2.4.3.	Indication et efficacité	47
1.2.4.4.	Principaux effets indésirables	48
1.2.4.5.	Interactions médicamenteuses.....	49
1.2.5.	Les traitements de deuxième ligne	49
1.2.6.	Les agonistes du récepteur à la thrombopoïétine ou AR-TPO.....	50
1.2.6.1.	Médicaments commercialisés.....	50
1.2.6.2.	Pharmacodynamie	51
1.2.6.3.	Utilisation et efficacité	53
1.2.6.4.	Principaux effets indésirables	55
1.2.6.5.	Interactions médicamenteuses.....	60
1.2.7.	Le rituximab	61
1.2.7.1.	Médicaments commercialisés.....	61
1.2.7.2.	Pharmacodynamie	62
1.2.7.3.	Utilisation et efficacité	62
1.2.7.4.	Principaux effets indésirables	63
1.2.7.5.	Interactions médicamenteuses.....	64
1.2.8.	La splénectomie	65
1.2.9.	Autres médicaments d'utilisation plus restreinte.....	68
1.2.10.	Le fostamatinib	70
1.2.11.	Associations de traitements.....	72
2.	Résumé des inconnues et objectifs des travaux de thèse	73
3.	Matériel utilisé	75
3.1.	Source de données, le SNDS	75
3.1.1.	Création du SNDS.....	75
3.1.2.	Accès aux données du SNDS	77
3.1.3.	Données disponibles	78
3.1.4.	Avantages du SNDS en pharmacoépidémiologie.....	82
3.1.5.	Limites du SNDS en pharmacoépidémiologie	83

3.2.	La cohorte FAITH.....	86
3.2.1.	Aspects réglementaires.....	86
3.2.2.	Construction de la cohorte	86
3.2.2.1.	Identification des patients adultes incidents atteints de PTI primaire.....	86
3.2.2.2.	Définition de la gravité au diagnostic	90
3.2.2.3.	Définition de la persistance ou de la chronicité	91
3.2.2.4.	Identification des comorbidités au diagnostic.....	91
3.2.2.5.	Appariement	91
3.2.3.	Description de la population des patients inclus dans la cohorte FAITH.....	91
4.	Travaux de thèse.....	94
4.1.	Etude I : Exposition à l'eltrombopag et risque de cataracte.....	94
4.1.1.	Objectif.....	94
4.1.2.	Méthodes.....	94
4.1.3.	Résultats.....	96
4.1.4.	Discussion.....	100
4.1.5.	Valorisation	102
4.2.	Etude II : Etude RiFT-ITP : Facteurs de risque de thromboses chez les patients atteints de PTI, incluant l'exposition aux traitements du PTI.	103
4.2.1.	Objectif.....	103
4.2.2.	Méthodes.....	103
4.2.3.	Résultats.....	108
4.2.4.	Discussion.....	117
4.2.5.	Valorisation	121
4.3.	Etude III : Exposition aux vaccins contre la grippe et survenue de PTI.....	122
4.3.1.	Objectif.....	122
4.3.2.	Méthodes.....	122
4.3.3.	Résultats.....	128
4.3.4.	Discussion.....	130
4.3.5.	Valorisation	131
5.	Discussion générale.....	132
5.1.	Mises en perspectives des résultats	132
5.1.1.	Etude I : Exposition à l'eltrombopag et risque de survenue de cataracte	132
5.1.2.	Etude II : Etude RiFT-ITP : Facteurs de risque de thromboses chez les patients atteints de PTI et notamment l'exposition aux traitements du PTI.	134

5.1.3.	Etude III : Exposition aux vaccins contre la grippe et survenue de PTI	140
5.2.	Implications des résultats pour la pratique clinique.....	140
5.2.1.	Etude I : Exposition à l'eltrombopag et risque de survenue de cataracte	141
5.2.2.	Etude II : Etude RiFT-ITP : Facteurs de risque de thromboses chez les patients atteints de PTI et notamment l'exposition aux traitements du PTI.	141
5.2.3.	Etude III : Exposition aux vaccins contre la grippe et survenue de PTI	142
5.3.	Aspects méthodologiques.....	142
6.	Perspectives	144
6.1.	Perspectives de recherche	144
6.1.1.	Objectif secondaire de l'étude RiFT-ITP	145
6.1.2.	Survenue de PTI et vaccins contre la COVID-19.....	145
6.2.	Perspectives méthodologiques.....	147
6.2.1.	Appariement des données médico-administratives à une cohorte clinique	148
6.2.1.1.	Intérêt	148
6.2.1.2.	Le registre CARMEN-France (NCT02877706).....	149
6.2.1.3.	Méthodes d'appariement au SNDS.....	150
6.2.2.	Extractions communes de données	154
6.2.3.	Etudes en parallèles	155
7.	Conclusion générale.....	157
	Références	158
	Annexes.....	179

Table des illustrations

Figures

Figure 1. Incidence du purpura thrombopénique immunologique en France entre mi-2009 et mi-2011 par âge et par sexe. Issue de Moulis *et al.* Blood. 2014.

Figure 2. Variation de l'incidence du purpura thrombopénique immunologique en France au cours de la période allant de mi-2009 à mi-2011 par mois calendaire. (A) Enfants de moins de 15 ans et (B) Adultes de 20 ans et plus. Issue de Moulis *et al.* Blood. 2014.

Figure 3. Physiopathologie du purpura thrombopénique immunologique. Issue de Audia *et al.* Rev Med Interne. 2021.

Figure 4. Evolution du purpura thrombopénique immunologique.

Figure 5. Structures chimiques et mécanismes d'action du romiplostim et de l'eltrombopag. Issue de Imbach *et al.* NEJM. 2011.

Figure 6 : Source des données du Système National des Données de Santé. Issue de la documentation technique du SNDS.

Figure 7. Schéma de la structure des données du Système National des Données de Santé. Issue des dossiers de la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques DRESS.

Figure 8. Courbe d'incidence cumulée de l'hospitalisation pour thrombose veineuse chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique.

Figure 9. Courbes d'incidence cumulée de l'hospitalisation pour thrombose veineuse chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique en fonction du sexe (Panel A) et de l'âge (Panel B).

Figure 10. Courbe d'incidence cumulée de l'hospitalisation pour thrombose artérielle chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique.

Figure 11. Courbes d'incidence cumulée de l'hospitalisation pour thrombose artérielle chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique en fonction du sexe (Panel A) et de l'âge (Panel B).

Figure 12. Schéma d'étude du *self-controlled case series*. Etude de l'association entre exposition aux vaccins contre la grippe et survenue de purpura thrombopénique immunologique.

Figure 13. Schéma d'étude du *case crossover*. Etude de l'association entre exposition aux vaccins contre la grippe et survenue de purpura thrombopénique immunologique.

Tableaux

Tableau 1. Codes D69 de la classification internationale des maladies, version 10 (CIM-10).

Tableau 2. Médicaments utilisés dans le traitement des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique selon la classification Anatomique Thérapeutique et Chimique (ATC).

Tableau 3. Causes de purpura thrombopénique immunologique secondaire selon la classification internationale des maladies, version 10 (CIM-10).

Tableau 4. Symptômes hémorragiques majeurs selon la classification internationale des maladies, version 10 (CIM-10).

Tableau 5. Caractéristiques de patients adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique primaire inclus dans la cohorte FAITH de Juillet 2009 à Juin 2018.

Tableau 6. Caractéristiques des patients adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique primaire inclus dans la cohorte FAITH entre Juin 2017 et Juin 2017.

Tableau 7 : Caractéristiques de cas et des témoins inclus pour l'analyse de l'association entre exposition à l'eltrombopag et la survenue d'une chirurgie de cataracte.

Tableau 8. Association entre la chirurgie de cataracte et l'exposition à l'eltrombopag chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique primaire. Analyse principale.

Tableau 9. Association entre la chirurgie de cataracte et l'exposition à l'eltrombopag chez les patients atteints de purpura thrombopénie immunologique primaire. Analyse de sensibilité chez les patients ayant au moins 6 mois entre le diagnostic de purpura thrombopénique immunologique et la date index.

Tableau 10. Caractéristiques de patients adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique primaire inclus dans la cohorte FAITH de Juillet 2009 à Juin 2017.

Tableau 11. Variables associées à l'hospitalisation pour thrombose veineuse chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique. Incidences, incidences cumulée, *cause-specific hazard ratio* bruts et ajustés calculés à l'aide du modèle de Cox (analyse principale) et *subdistributions hazard ratio* ajustés du modèle de Fine and Gray (analyse de sensibilité).

Tableau 12. Variables associées à l'hospitalisation pour thrombose artérielle chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique. Incidences, incidences cumulée, *cause-specific hazard ratio* bruts et ajustés calculés à l'aide du modèle de Cox (analyse principale) et *subdistributions hazard ratio* ajustés du modèle de Fine and Gray (analyse de sensibilité).

Tableau 13. Caractéristiques des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique primaire, âgés de 65 ans et plus au moment du diagnostic et inclus dans la cohorte FAITH entre Juillet 2009 et Juin 2018.

Tableau 14. Association entre la survenue de purpura thrombopénique immunologique et la vaccination contre la grippe.

Annexes

Annexe I. Flow-chart de sélection des patients atteints de PTI primaire inclus dans la cohorte FAITH entre Juillet 2009 et 2018.

Annexe II. Valorisation de l'étude "No increased risk of cataract in adult patients with primary immune thrombocytopenia treated with eltrombopag. A French nationwide nested case-control study", British Journal of Hematology.

Annexe III. *Peer-reviewing* de l'étude "No increased risk of cataract in adult patients with primary immune thrombocytopenia treated with eltrombopag. A French nationwide nested case-control study", British Journal of Hematology et réponses des auteurs.

Annexe IV. Valorisation de l'étude "Risk factors of hospitalization for thrombosis in adults with primary immune thrombocytopenia including disease specific treatments. A French nationwide cohort study", British Journal of Hematology.

Annexe V. *Peer-reviewing* de l'étude "Risk factors of hospitalization for thrombosis in adults with primary immune thrombocytopenia including disease specific treatments. A French nationwide cohort study.", British Journal of Hematology et réponses des auteurs.

Annexe VI. Commentary on: Lafaurie *et al.* Risk factors of hospitalisation for thrombosis in adults with primary immune thrombocytopenia, including disease-specific treatments. A French nationwide cohort study. Br J Haematol. 2021;195:456–465.

Annexe VII. Valorisation de l'étude "Risk of immune thrombocytopenia after influenza vaccine", JAMA Internal medicine.

Annexe VIII. *Peer-reviewing* de l'étude "Risk of immune thrombocytopenia after influenza vaccine", JAMA Internal Medicine et réponses des auteurs.

Abréviations

AHAI : Anémie hémolytique auto-immune
AHEAD : Autoimmune HEmolytic Anemia: a population-based study
AIT : Accident Ischémique Transitoire
ALD : Affection Longue Durée
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AR-TPO : Agoniste des récepteurs à la thrombopoïétine
AREDS : *Age-Related Eye Disease Study*
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
ATC : Classification Anatomique Thérapeutique et Chimique
ATIH : Agence Technique de l'Information Hospitalière
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BNPV : Base Nationale de PharmacoVigilance
CARMEN : Cytopénies Auto-immunes : Registre Midi-PyrénéEN
CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux
CDC : *Center for Disease Control and Prevention*
CepiDC : Centre d'Epidémiologie sur les causes médicales de Décès
CEREES : Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé
CESREES : Comité Ethique et Scientifique pour les Recherches, les Etudes, les Evaluations dans le domaine de la Santé
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CIP : Code Identifiant de Présentation
CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, version 10
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMU-c : Couverture maladie universelle complémentaire
CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés
COVID-19 : *Coronavirus disease 2019*
CPRD : *Clinical Practice Research Datalink*
DAS : Diagnostic associé
DCIR : Datamart de Consommation Inter-Régime
DDJ : Dose définie journalière
DP : Diagnostic principal
DR : Diagnostic relié
DTP : Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite
EGB : Echantillon Généraliste des Bénéficiaires

ENCePP : *European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance*
 EVALITIS : Etude de Validation de l'Algorithme d'Identification des Thrombopénies
 Immunologiques dans le SNIIR-AM
 FAITH : *French Adult Immune Thrombocytopenia : a pHarmacoepidemiological study*
 FcγR : Récepteurs du fragment Fc des immunoglobulines de type G
 FDA : *Food and Drug Administration*
 GHS : Groupe Homogène de Séjour
 GP : Glycoprotéine
 GPRD : *General Practice Research Database*
 GRE : *Glucocorticoid Response Element*
 HAD : Hospitalisation à Domicile
 HAS : Haute Autorité de Santé
 HR : *Hazard ratio*
 IC : Intervalle de Confiance
 IMC : Indice de Masse Corporel
 INDS : Institut National des Données de Santé
 INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
 IgIV : Immunoglobulines intraveineuses
 INDS : Institut National des Données de Santé
 IRR : *Incident Rate Ratio* (Rapport d'incidence relative)
 MCO : Médecine, Chirurgie et Obstétrique
 MDPH : Maison Départementale pour les Personnes Handicapées
 MDS : Médicaments dérivés du sang
 NET : *Neutrophil extracellular trap*
 NCPRR : *Nordic Country Patient Registry for Romiplostim*
 NCT : *National Clinical Trial number*
 NIR : Numéro d'identification au répertoire
 NK : cellule *Natural Killer*
 OMS : Organisation Mondiale de la Santé
 OR : *Odds Ratio* (rapport de côtes)
 PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
 PNDIS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
 PTI : Purpura Thrombopénique Immunologique
 PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
 RiFT-ITP : Risk factors for thrombosis in ITP
 RCP : Résumé des Caractéristiques Produit
 REDSIAM : Réseau pour l'utilisation des données du système national des Données de Santé

RGPD : Règlement 2016/679 du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données

ROR : Rougeole, Oreillons, Rubéole

ROR : *Reporting Odds Ratio*

RR : Risque relatif

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SARS-CoV-2 : *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

SMR : Service Médical Rendu

SNDS : Système National des Données de Santé

SNIR-AM : Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

T2A : Tarification à l'activité

THIN : *The Health Improvement Network*

TI : Thrombopénie Immunologique

TPO : Thrombopoïétine

TPO-RA : Agoniste du récepteur de la thrombopoïétine

VAERS : *Vaccine Adverse Event Reporting System*

VAESCO : *Vaccine Adverse Event Surveillance and Communication*

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience Humaine

Résumé des travaux de thèse

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est une maladie auto-immune rare avec un risque de saignement spontané, mais aussi de thrombose dont la prise en charge est particulièrement difficile. Le traitement de première intention repose sur les corticoïdes, plus ou moins les immunoglobulines intraveineuses (IgIV). Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (AR-TPO ; eltrombopag et romiplostim) sont les médicaments privilégiés en deuxième ligne. Nous avons sélectionné trois questions pharmacoépidémiologiques pour mieux comprendre la maladie et sa prise en charge. Dès les études précliniques, un risque de survenue de cataracte associé à l'exposition à l'eltrombopag a été évoqué, alors que le risque est inconnu chez les patients en vie réelle. Les AR-TPO ainsi que les corticoïdes et les IgIV sont suspectés d'augmenter le risque de thrombose, ce qui n'a pas été mesuré en vie réelle et ajusté sur les autres facteurs de risque. Enfin, à l'instar d'autres maladies auto-immunes, le risque de PTI après une vaccination est débattu, notamment après le vaccin contre la grippe. Nos travaux de thèse avaient pour objectif de répondre à ces trois questions importantes pour la pratique clinique.

Nous avons utilisé une approche pharmacoépidémiologique basée sur la cohorte FAITH (NCT03429660) incluant tous les patients adultes présentant un PTI primaire incident depuis 2009 (n=9885), construite sur la base du Système des Données de Santé (SNDS) ; trois études ont été menées avec des méthodes spécifiques pour chacune des questions.

Dans une étude cas-témoins nichée, nous n'avons trouvé aucune association entre l'exposition à l'eltrombopag et la survenue d'une chirurgie de cataracte après ajustement sur les facteurs de risque de cataracte tels que le diabète et l'exposition aux corticostéroïdes (Lafaurie *et al.*, *Br J Haematol*, 2020). L'exposition aux AR-TPO était associée à la survenue d'hospitalisation pour thrombose veineuse et artérielle après ajustement pour les facteurs de risque individuels et les autres traitements prothrombotiques du PTI (corticoïdes, IgIV et splénectomie) dans une étude de cohorte utilisant des expositions variables dans le temps (Lafaurie *et al.* *Br J Haematol*, 2021). En utilisant des méthodes autocontrôlées (*self-controlled case series* et *case crossover*) et une méthode cas-témoins (témoins issus de la population générale), nous n'avons pas trouvé d'association entre la vaccination contre la grippe et la survenue du PTI (Lafaurie *et al.*, *JAMA Intern Med*, 2022).

Ainsi, ces travaux de thèse ont fourni des résultats importants pour la pratique clinique sur des questions controversées.

Summary

Immune thrombocytopenia (ITP) is a rare autoimmune disease with a risk of spontaneous bleeding, but also of thrombosis, whose management is particularly challenging. First-line therapy is based on corticosteroids more or less intravenous immunoglobulin (IVIg). Thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs; eltrombopag and romiplostim) are the preferred second-line treatments. We selected three pharmacoepidemiological issues to better understand the disease and its management. Eltrombopag exposure was associated with risk of cataract since the preclinical studies, while the risk is unknown in patients. TPO-RAs as well as corticosteroids and IVIg are suspected to increase the risk of thrombosis, which has not been measured in the real-world, adjusted for other risk factors. As for many other autoimmune diseases, the risk of ITP following vaccination is debated, especially with the influenza vaccine. In our thesis, we aimed to assess these three important issues for clinical practice.

We used a population-based pharmacoepidemiological approach based on the FAITH cohort (NCT03429660) including all adult patients with primary incident ITP since 2009 (n=9,885) built on the National Health Database (*Système National des Données de Santé*, SNDS); three studies with specific designs and methods dedicated to assess each issue were conducted.

In a nested case-control study, we found no association between eltrombopag exposure and the occurrence of cataract surgery after adjustment for cataract risk factors such as diabetes and corticosteroids exposure (Lafaurie *et al.*, *Br J Haematol*, 2020). Exposure to TPO-RAs was associated with hospitalization for venous and arterial thrombosis after adjustment for individual risk factors and other prothrombotic ITP treatments (corticosteroids, IgIV and splenectomy) in a cohort study using time-varying exposures (Lafaurie *et al.*, *Br J Haematol*, 2021). Using self-controlled designs (self-controlled case series and case crossover) and a case-control design with controls from the general population, we found no association between influenza vaccination and the occurrence of ITP (Lafaurie *et al.*, *JAMA Intern Med*, 2022).

In conclusion, this thesis provided important findings for clinical practice on controversial issues.

Valorisation des travaux de thèse

Revues à Comité de Lecture

* **Lafaurie M**, Lapeyre-Mestre M, Sailler L, Sommet A, Moulis G. Risk of immune thrombocytopenia after influenza vaccine. *JAMA Intern Med.* 2022 [online]. doi:10.1001/jamainternmed.2021.8523.

* **Lafaurie M**, Maquet J, Baricault B, Ekstrand C, Christiansen CF, Linder M, Bahmanyar S, Nørgaard M, Sailler L, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Moulis G. Risk factors of hospitalisation for thrombosis in adults with primary immune thrombocytopenia, including disease-specific treatments: a French nationwide cohort study. *Br J Haematol.* 2021;195:456-465. doi: 10.1111/bjh.17709.

* **Lafaurie M**, Baricault B, Soler V, Cassagne M, Sailler L, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Moulis G. No increased risk of cataract in adult patients with primary immune thrombocytopenia treated with eltrombopag. A French nationwide nested case-control study. *Br J Haematol.* 2020;189:e137-e140. doi: 10.1111/bjh.16561.

Communications affichées en congrès international

* **Lafaurie M**, Baricault B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L, Sommet A, Moulis G. Risk Of Influenza Vaccine-induced Immune Thrombocytopenia. A Nationwide Population-based Study In France - 36th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE) - International Society of Pharmacoepidemiology (ISPE) – Online event September 16-17, 2020.

* **Lafaurie M**, Baricault B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L, Sommet A, Moulis G. Risk Of Influenza Vaccine-induced Immune Thrombocytopenia. A Nationwide Population-based Study In France – American Society of Hematology – Orlando, December 7 – 10, 2019.

* **Lafaurie M**, Baricault B, Soler V, Cassagne M, Sailler L, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Moulis G. No increased Risk of Cataract in Primary Immune Thrombocytopenia Adult Patients treated with Eltrombopag. A French Nationwide Nested Case-Control study - American Society of Hematology – Orlando, December 7 – 10, 2019.

Communication orale en congrès francophone

* **Lafaurie M**, Baricault B, Soler V, Cassagne M, Sailler L, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Moulis G. No increased Risk of Cataract in Primary Immune Thrombocytopenia Adult Patients treated with Eltrombopag. A French Nationwide Nested Case-Control study – Congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique Lille 2020 (reporté en juin 2021).

* **Lafaurie M**, Baricault B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L, Sommet A, Moulis G. Risque de purpura thrombopénique immunologique après vaccination contre la grippe. Étude populationnelle en France – Congrès de la Société Nationale Française de Médecine Interne - Limoges, du 11 au 13 décembre 2019

* **Lafaurie M**, Baricault B, Soler V, Cassagne M, Sailler L, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Moulis G. Risque de cataracte associé à l'exposition à l'eltrombopag dans le traitement de la thrombopénie immunologique. Étude populationnelle en France - Congrès de la Société Nationale Française de Médecine Interne - Limoges, du 11 au 13 décembre 2019

1. Introduction générale

1.1. Généralités sur le Purpura Thrombopénique Immunologique

1.1.1. Définition

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI ; anciennement dénommé purpura thrombopénique idiopathique) est une maladie auto-immune rare (1,2). Il s'agit de la plus fréquente des cytopénies auto-immunes.

Le PTI se définit par une thrombopénie isolée (numération plaquettaire sanguine < 100 G/L) sans autre cause identifiée de thrombopénie (1). Le diagnostic de PTI est un diagnostic d'élimination. Le seuil plaquettaire à 100 G/L, issu des recommandations de standardisation d'un groupe de travail international en 2009 est désormais communément admis et utilisé en France.

La survenue d'évènements hémorragiques spontanés (purpura pétéchial, ecchymoses, hémorragies des muqueuses, digestives, cérébro-méningées...), parfois mortels représente le principal risque de PTI.

À noter que le terme « thrombopénie immunologique » (TI) est la dénomination la plus récente du PTI. En effet, le purpura et les symptômes hémorragiques ne sont pas retrouvés ou sont minimes chez une large proportion de patients (1). Le terme TI est désormais celui figurant dans le libellé des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments indiqués dans cette pathologie ; cependant, le terme PTI reste celui utilisé en pratique courante et sera donc celui employé dans ce travail de thèse.

Le PTI est dit « primaire » s'il n'est associé à aucune autre pathologie. Au contraire, le PTI peut être « secondaire » à un cancer, une maladie auto-immune, une infection virale aiguë ou chronique (VIH, VHB et VHC), un déficit immunitaire primitif ou induit par des médicaments (1).

1.1.2. Incidence et prévalence

Plusieurs études anciennes ont mesuré l'incidence du PTI (primaire et secondaire) allant de 0,5 à 12,5 pour 100 000 personnes-années chez les enfants et de 1,6 à 3,9 pour 100 000 personnes-années chez les adultes (3,4). Des variations en fonction du sexe et de l'âge ont été retrouvées. Des variations en fonction de l'origine ethnique sont débattues (5,6).

En France, l'incidence du PTI a été mesurée en population générale par l'équipe de pharmacoépidémiologie de Toulouse à l'aide d'une cohorte de patients atteints de PTI, la cohorte FAITH (*French Adult Immune Thrombocytopenia : a pHarmacoepidemiological study*) construite à partir de la base de données médico-administratives de l'Assurance maladie française, le Système National des Données de Santé (SNDS ; cf. paragraphe 3. Matériel utilisé) avec 3771 patients inclus entre 2009 et 2011. L'incidence du PTI (primaire et secondaire) nécessitant des soins était estimée à 2,9 pour 100 000 personnes-années (IC 95 % : 2,8 - 3,1) (7). Elle était de 2,8 pour 100 000 personnes-années chez les personnes âgées de moins de 18 ans (IC 95 % : 2,6 - 3,0) et de 2,9 pour 100 000 personnes-années chez les adultes (IC à 95 % : 2,8 - 3,1). Un pic d'incidence a été retrouvé chez les enfants âgés de 1 à 5 ans, avec la plus forte incidence chez les garçons en comparaison aux filles. Un deuxième pic d'incidence a été observé chez les adultes de 60 ans et plus, atteignant jusqu'à 9,0 pour 100 000 personnes-années (IC 95 % : 8,2 - 10,0) chez les hommes de 75 ans. L'incidence du PTI en fonction de l'âge et du sexe mesurée dans la cohorte FAITH est représentée sur la Figure 1.

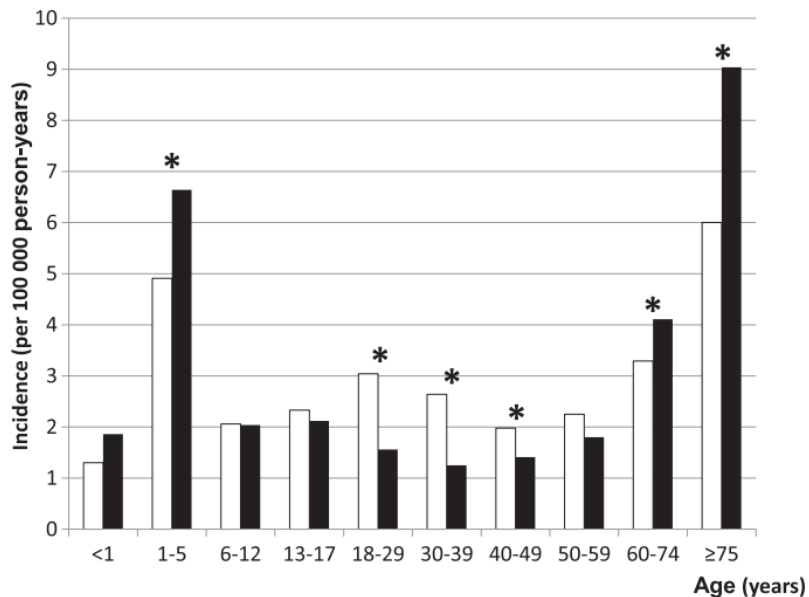


Figure 1 : Incidence du purpura thrombopénique immunologique en France entre mi-2009 et mi-2011 par âge et par sexe.

Les barres blanches représentent les femmes et les barres noires les hommes. Les étoiles indiquent les différences statistiquement significatives entre hommes et femmes (au risque $\alpha=5\%$).

Issue de Moulis et al. Blood 2014.

L'âge médian des patients atteints de PTI incidents de la cohorte FAITH était de 62 ans (Q1-Q3 : 39 – 77 ans).

En France, des variations d'incidence ont également été retrouvées en fonction de la zone géographique (7) avec une incidence plus élevée dans les régions du Sud (incidence en Occitanie-Est à 3,6 (IC 95 % : 3,5 - 3,7) pour 100 000 personnes-années par rapport à celle du Nord (incidence en Bretagne 2,2 (IC 95 % : 2,1 - 2,2) pour 100 000 personnes-années. De plus, l'incidence apparaît plus élevée en métropole en comparaison aux départements d'Outre-Mer. Cette variation d'incidence en fonction de la zone géographique était indépendante de l'âge, du sexe et de la densité de population.

Enfin, des variations d'incidence en fonction de la saison ont été retrouvées en premier lieu chez l'enfant notamment dans une étude utilisant le registre de l'*Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group* (inclusion de 2190 enfants de moins de 16 ans entre 1997 et 2000 dans le monde entier) (8). Cette étude a mis en évidence un pic d'incidence au

printemps - début de l'été avec un nadir automnal. A l'inverse, l'incidence en France dans la cohorte FAITH était plus élevée en hiver (incidence la plus élevée en Janvier) avec un nadir dans l'été à la fois pour les adultes et les enfants (Figure 2). Ces variations d'incidence saisonnière chez l'adulte en France ont également été étudiées à l'aide d'une étude écologique sur une cohorte clinique du Centre National de Référence des Cytopénies auto-immunes de Créteil avec entre 1990 et 2004 (9). La proportion de patients avec un début de PTI était significativement plus élevée pendant les mois d'hiver de janvier / février qu'en août (nadir). Ces pics d'incidence en période de circulation virale en France permettent d'évoquer la présence d'un trigger infectieux et notamment viral dans la survenue du PTI (*cf.* paragraphe 1.1.3. Physiopathologie). Dans l'étude écologique citée ci-dessus, l'augmentation hivernale de l'incidence du PTI était superposable à l'incidence de la grippe, particulièrement dans le sous-groupe des PTI ayant eu une évolution de moins de 3 mois (9).

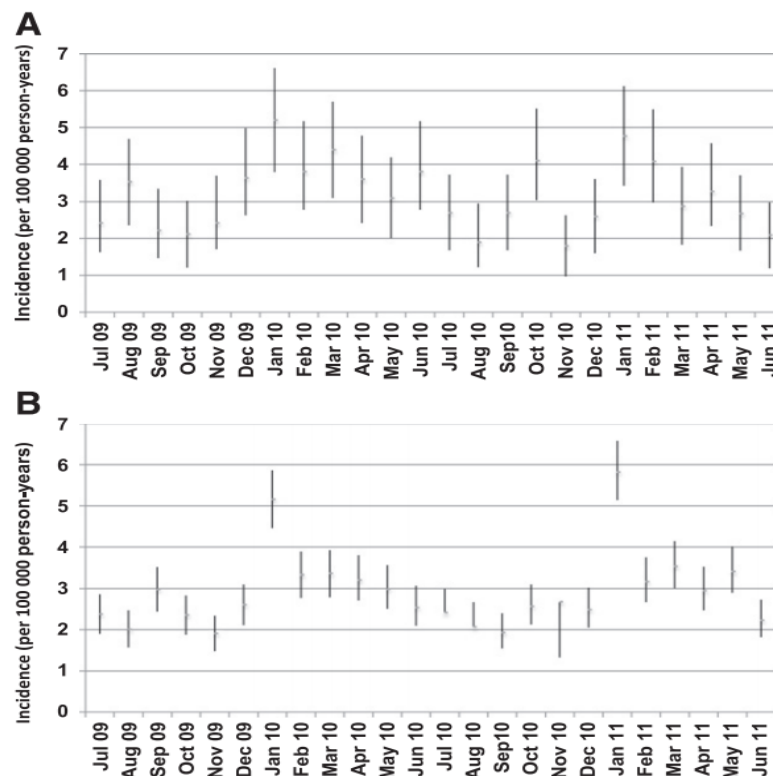


Figure 2 : Variation de l'incidence du purpura thrombopénique immunologique en France au cours de la période allant de mi-2009 à mi-2011 par mois calendaire.

Panel A : Enfants de moins de 15 ans

Panel B : Adultes de 20 ans et plus.

Issue de Moulis et al. Blood. 2014

La prévalence du PTI a été mesurée entre 1990 et 2009 au Royaume-Uni à partir de la *General Practice Research Database* (GPRD), base de données de soins primaires, permettant d'inclure à la fois les patients atteints de PTI nécessitant des soins hospitaliers et les patients atteints de PTI modérés ne nécessitant pas de suivi spécialisé. La prévalence globale ajustée sur l'âge et le sexe a été estimée à 50,0 pour 100 000 habitants (IC 95 % : 49,2 - 50,9) (10). La prévalence du PTI était plus faible chez les adultes âgés de 18 à 49 ans (30,1 pour 100 000, IC 95 % : 28,27 - 31,90) que chez les adultes de 50 à 64 ans (58,2 pour 100 000, IC 95 % : 53,9 - 62,6) ou ≥ 65 ans (93,8 pour 100 000, IC 95 % : 88,8 - 98,9). La prévalence était plus élevée chez les femmes (59,3 pour 100 000, IC 95 % : 56,63 - 62,01) que chez les hommes (40,66 / 100 000, IC 95 % : 38,36 - 42,96).

1.1.3. Physiopathologie

Le PTI est une pathologie auto-immune caractérisée par des mécanismes physiopathologiques multiples et complexes. Si le facteur déclenchant du PTI est à ce jour inconnu, les mécanismes physiopathologiques sous-jacents sont de mieux en mieux compris. Parmi ces mécanismes, on peut citer :

- l'influence de facteurs génétiques et environnementaux,
- une destruction périphérique des plaquettes,
- un défaut de production médullaire de plaquettes.

1.1.3.1. Facteurs génétiques

Le PTI n'est pas une maladie héréditaire et il n'a pas été mis en évidence, à l'heure actuelle, de terrain génétique de prédisposition clair. Cependant, de rares cas familiaux et notamment entre jumeaux monozygotes ont été rapportés (11), n'excluant pas une exposition environnementale commune. Cependant, certains polymorphismes du système du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de classe I ou II, des gènes des récepteurs du fragment Fc des immunoglobulines de type IgG (FcγR) ou de cytokines pourraient être associés à la survenue de PTI ou au passage à la chronicité de la maladie (12).

1.1.3.2. Facteurs environnementaux

Comme nous l'avons déjà évoqué dans la définition du PTI et comme pour de nombreuses autres maladies auto-immunes, des stimulations environnementales et notamment par des agents infectieux (*Epstein-Barr virus*, cytomégalovirus, VIH, VHC, *Helicobacter pylori*...) peuvent jouer un rôle dans l'apparition d'un PTI. De nombreux virus ont été identifiés comme étant impliqués dans la survenue d'un PTI comme notamment le virus de la grippe chez l'adulte (13). Récemment, des cas de survenue de PTI ont été décrits après infection avec le virus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), responsable de la pandémie actuelle de COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) (14,15). Près de deux tiers des enfants ayant un PTI ont eu une infection (le plus souvent virale) dans les deux mois précédant le début du PTI (13). Chez l'adulte, il n'est pas retrouvé de facteur déclenchant dans la majorité des cas. Le mécanisme impliqué serait un mimétisme moléculaire (réaction croisée entre des protéines microbiennes et des glycoprotéines plaquettaires). Cependant, il pourrait également s'agir d'une stimulation non spécifique du système immunitaire, avec prolifération de clones auto-réactifs déjà présents et quiescents.

L'exposition à des médicaments a également été décrite comme pouvant jouer un rôle dans l'apparition de PTI (16–20). Le principal mécanisme, dit immunoallergique, découle de la création d'un néo-antigène haptène-glycoprotéine plaquettaire suite à une exposition médicamenteuse. Des modifications conformationnelles induites par les médicaments au niveau des glycoprotéines plaquettaires peuvent également révéler des antigènes cryptiques (17). Parmi les médicaments les plus fréquemment pourvoyeurs de PTI, sont décrits les antibiotiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Comme pour la plupart des maladies auto-immunes, le rôle de la vaccination dans la survenue de PTI est également discuté. De nombreuses observations de PTI post-vaccination ont été publiées dans plusieurs pays concernant la plupart des vaccins commercialisés. Une revue des cas publiés a été réalisée en 2014 par Perricone *et al.* (21). Antérieurement, l'équipe de pharmacoépidémiologie de Toulouse a conduit une étude sur la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) colligeant l'ensemble des observations de pharmacovigilance en

France entre 2007 et 2010. Parmi les cas notifiés, 45,8 % (n=27 / 59) des cas de PTI médicamenteux étaient rapportés comme possiblement induits par une vaccination, notamment la vaccination contre la Diphtérie, le Tétanos et la Poliomyélite (DTP ; n=9), la grippe (n=8) et la Rougeole, les Oreillons et la Rubéole (ROR ; n=7) (19). De manière intéressante, des cas de PTI en lien avec les vaccins contre la COVID-19 ont été publiés dès le début de la campagne vaccinale (22,23). Cependant, peu d'études comparatives ont été menées afin de quantifier le risque de PTI post-vaccinal à l'échelle populationnelle. Dans la population pédiatrique, toutes les études publiées ont montré une association entre vaccination contre le ROR et survenue de PTI (18,24–31). Nos travaux de Master 2 de pharmacoépidémiologie sur la cohorte FAITH chez l'enfant nous ont conduit à évoquer un risque avec le vaccin contre le méningocoque (32). Les autres vaccinations de l'enfance ne semblent pas associées à un risque de survenue de PTI au niveau populationnel (32).

Du fait de l'incidence augmentée de PTI en période d'épidémie grippale, le vaccin antigrippal est suspect d'être une cause médicamenteuse de PTI. Chez l'adulte, seulement deux études de faible puissance ont été conduites concernant le vaccin contre la grippe.

- Une étude cas-témoin allemande, FAKOS (*The Berlin Case–Control Surveillance Study*), conduite par Garbe *et al.* avec pour objectif de mesurer le risque de PTI après exposition à plusieurs médicaments (33). Une association a été mise en évidence entre vaccin antigrippal et survenue de PTI (OR : 3,8, IC 95 % : 1,5 - 9,1) (33). Cependant, cette étude comparait seulement 169 cas de PTI aigus à 731 témoins et présentait des biais : de confusion (différence d'âge moyen entre les cas et les témoins) et de mémorisation (recueil des expositions à l'aide d'un questionnaire).

- Une étude cas-témoin française, PGRx, conduite par Grimaldi *et al.* sur le registre PGRx (34). Au sein de 22 centres hospitaliers universitaires ou régionaux, 198 patients atteints de PTI ont été inclus. La date index était considérée comme la date des premiers symptômes (exclusion des cas avec découverte fortuite d'une thrombopénie). Les patients ont été appariés à 878 témoins recrutés par des médecins généralistes (date index considérée comme étant la date de consultation pour l'inclusion) et appariés sur l'âge, le sexe, la région de résidence et la saison de la date index. Cette étude n'a pas mis en évidence d'association entre la survenue de

PTI et la vaccination dans les 6 mois précédants (OR : 1,1, IC 95 % : 0,7-1,7) ni dans les 2 mois (OR : 1,3, IC 95 % : 0,7-2,3). Concernant le vaccin contre la grippe, aucune association n'a été mise en évidence pour une exposition dans les 6 mois précédants le diagnostic (OR : 0,9, IC 95 % : 0,6-1,6) ni pour une exposition dans les 2 mois précédants le diagnostic (OR : 0,9 IC 95 % : 0,4 -2,1). Cette étude était de puissance faible : 9 cas (4,5 %) et 43 témoins (4,9 %) avaient été exposés au vaccin antigrippal dans les 2 mois précédant la date index. De plus, les expositions aux vaccins ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire, ce qui expose à un biais de mémorisation.

La physiopathologie d'apparition du PTI après une vaccination n'est pas encore totalement élucidée. Comme les vaccins induisent une réponse qui mime les caractéristiques d'une infection naturelle pour produire une immunité protectrice, et que la plupart des maladies infectieuses ont été décrites comme pouvant être un élément déclencheur d'un PTI, il est théoriquement possible que tous les vaccins puissent entraîner l'apparition de PTI. Comme évoqué ci-dessus, le mécanisme pourrait être lié à un mimétisme moléculaire ou à une stimulation aspécifique du système immunitaire. Les adjuvants et les diluants entrants dans la composition des vaccins pourraient également participer à l'induction de ces mécanismes (21).

1.1.3.3. Destruction périphérique des plaquettes

Le mécanisme de destruction des plaquettes fait intervenir des auto-anticorps dirigés contre des auto-antigènes plaquettaires (réaction auto-immune humorale) et différentes cellules impliquées dans les processus d'immunité (lymphocytes B, cellules dendritiques et macrophages, lymphocytes T auxiliaires et T régulateurs).

1.1.3.3.1. Réaction auto-immune humorale

Les principales cibles antigéniques plaquettaires sont les complexes GPIIb/IIIa (récepteur du fibrinogène, participant à la formation du clou plaquettaire) et, plus rarement, GPIb/IX (récepteur du facteur de Von Willebrand, permettant l'adhésion plaquettaire) et GPIa/IIa (récepteur du collagène, participant à l'adhésion des plaquettes à l'endothélium) (35,36).

Les anticorps auto-réactifs sont produits par des plasmocytes localisés dans la rate et la moelle osseuse. La présence de clones B auto-réactifs est primitivement due à un échec d'apoptose centrale, de mécanisme mal connu (2,12).

Les plaquettes recouvertes d'anticorps sont éliminées via plusieurs mécanismes, principalement dans la rate mais également dans le foie ou la moelle osseuse (12) :

- Par cytotoxicité dépendante du complément. La présence des anticorps anti-plaquettes entraîne une activation du complément qui participe à la destruction des plaquettes par formation du complexe d'attaque membranaire.
- Par phagocytose. La liaison du fragment Fc des IgG fixées aux plaquettes (opsonisées) sur les récepteurs des macrophages spléniques (FcγR) va entraîner leur destruction par phagocytose. Cette reconnaissance du complexe auto-anticorps / plaquettes entraîne une activation cellulaire qui implique plusieurs protéines de signalisation dont la *spleen tyrosine kinase* (Syk). L'activation du complément facilite également la phagocytose par les macrophages spléniques.
- Par cytotoxicité dépendante des anticorps au cours de laquelle la liaison de l'anticorps au FcγR va entraîner l'activation de cellules cytotoxiques comme notamment les cellules *Natural Killer* (NK), et qui vont lyser la cellule cible.
- Par désialylation. Cette désialylation apparaît différente en fonction de la spécificité des anticorps (supérieure avec les anticorps anti-GP Ib/IX). La désialylation correspond à la perte d'acide sialique par les glycoprotéines, exposant certains sucres comme le galactose qui peut être reconnu par le récepteur Ashwell-Morell exprimé par les hépatocytes. Ceci constitue un mécanisme physiologique de sénescence plaquettaire qui entraîne la reconnaissance des plaquettes vieillissantes et leur destruction par les hépatocytes.

1.1.3.3.2. Implication des autres cellules immunitaires

- Les lymphocytes T régulateurs

Une rupture de tolérance périphérique a été démontrée, avec un défaut à la fois fonctionnel et quantitatif des lymphocytes T régulateurs sériques et spléniques (37). Les

lymphocytes T régulateurs sont capables d'inhiber la plupart des acteurs de la réponse immunitaire (lymphocytes T, lymphocytes B, cellules dendritiques, cellules NK).

Ces défauts de régulation du système immunitaire pourraient expliquer l'association du PTI dans près de 15 % des cas à des maladies auto-immunes systémiques, des néoplasies ou des déficits immunitaires primitifs.

- Les lymphocytes T CD4 auxiliaires

Au cours du PTI, la polarisation des lymphocytes est déviée en faveur d'une polarisation Th1 (38). Ceci favorise l'émergence de clones T auto-réactifs qui vont participer à l'activation des lymphocytes B. Une polarisation Th17 a également été évoquée, favorisant un état pro-inflammatoire (38,39).

- Les lymphocytes T CD8 cytotoxiques

Récemment, des observations *in vitro* puis *in vivo* ont montré l'existence d'une destruction plaquettaire par un mécanisme T cytotoxique (40). Ce mécanisme semble cependant minoritaire.

1.1.3.4. Défaut de production médullaire de plaquettes

1.1.3.4.1. Une origine immunologique

En dehors de la destruction périphérique des plaquettes, la réponse auto-immune humorale est également dirigée contre les mégacaryocytes exprimant également GPIIb/IIIa, GPIb/IX et GPIa/IIa.

La fixation des auto-anticorps aux mégacaryocytes entraîne une diminution de la maturation et de la production des plaquettes via des mécanismes de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, d'une cytotoxicité dépendante du complément et par induction d'apoptose (41).

De plus, les lymphocytes T cytotoxiques sont également capables de perturber les mécanismes physiologiques apoptotiques des mégacaryocytes, réduisant ainsi la production de plaquettes (42).

1.1.3.4.2. Une stimulation médullaire insuffisante

Une sécrétion inadaptée de thrombopoïétine (TPO) est observée dans le PTI, à l'origine d'une production médullaire insuffisante (43). La TPO est produite par le foie et sa production est stimulée par la fixation des plaquettes sénéscentes désialylées au récepteur Ashwell-Morell des hépatocytes. La TPO gagne la circulation sanguine puis se fixe au niveau des mégacaryocytes et des plaquettes. La TPO libre disponible dépend donc de la masse plaquettaire gagnant la circulation. Au cours du PTI, la thrombopénie est due à une diminution de la durée de vie des plaquettes. La masse plaquettaire gagnant la circulation périphérique est donc proche de celle des sujets sains. La TPO se fixe donc de manière importante sur les plaquettes ce qui diminue la part de TPO disponible pour se fixer aux mégacaryocytes et stimuler la production plaquettaire. De plus, la présence d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur de la thrombopoïétine (TPO) a aussi été mise en cause.

La physiopathologie du PTI est représentée sur la Figure 3 issue de Audia *et al.* (44).

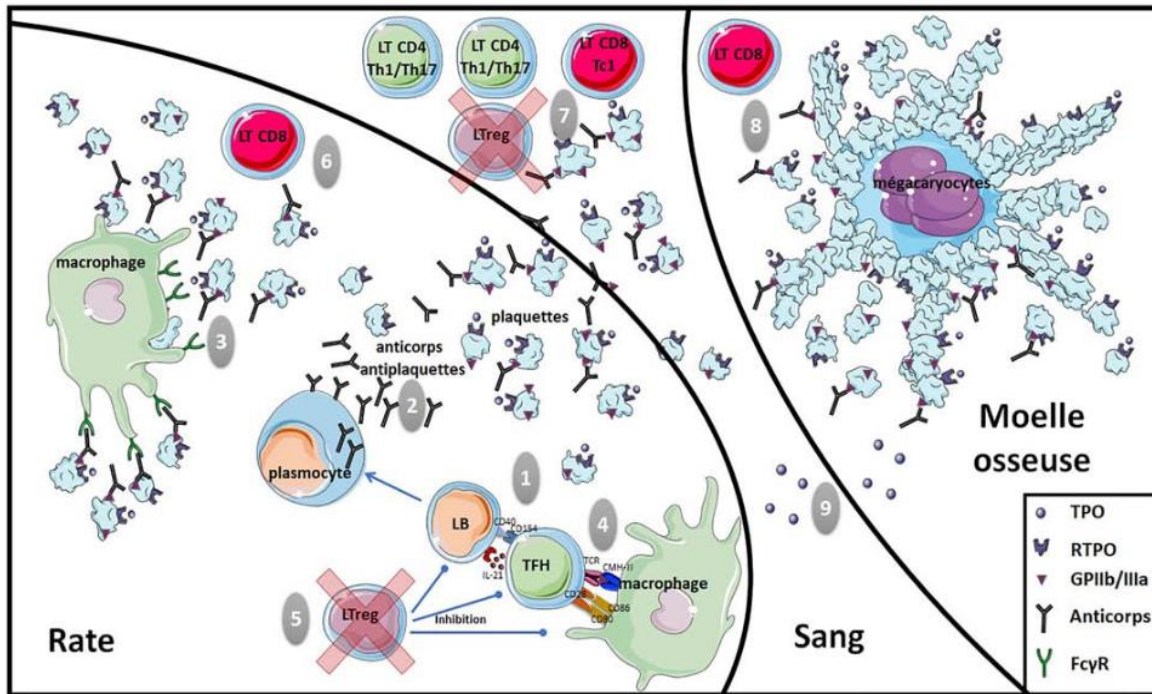


Figure 3. Physiopathologie du purpura thrombopénique immunologique. Issue de Audia *et al.* Rev Med Interne 2021.

Étapes :

- 1/ Différentiation des lymphocytes B (LB) en plasmocytes producteurs d'autoanticorps après stimulation par des lymphocytes T folliculaires auxiliaires (TFH) au niveau splénique.
- 2/ Sécrétion d'autoanticorps antiplaquettes ciblant les glycoprotéines plaquettaires. Opsonisation des plaquettes. Activation du complément et cytotoxicité dépendante du complément.
- 3/ Reconnaissance du fragment Fc des anticorps par le FcγR des macrophages spléniques, phagocytose des plaquettes opsonisées.
- 4/ Stimulation des lymphocytes T autoréactifs par les cellules présentatrices d'antigène comme les macrophages.
- 5/ Déficit en lymphocytes T régulateurs (LTreg) au niveau splénique
- 6/ Destruction des plaquettes par les lymphocytes T cytotoxiques (LT CD8) ou cytotoxicité cellulaire.
- 7/ Déficit en LTreg dans le sang et polarisation des lymphocytes T CD4 Th1/Th17.
- 8/ Dans la moelle osseuse, fixation des autoanticorps sur les mégacaryocytes exprimant les glycoprotéines plaquettaires. Cytotoxicité dépendante du complément et cytotoxicité cellulaire.

1.1.4. Diagnostic

La thrombopénie peut être découverte à l'occasion d'un hémogramme systématique alors que le patient est asymptomatique. Elle peut également être révélée par un syndrome hémorragique : purpura pétéchial ou ecchymotique ; plus sévère et alors caractérisé par des saignements muqueux : épistaxis, gingivorragies, bulles hémorragiques buccales, ménomérorragies voire des hémorragies viscérales graves (au niveau du système nerveux central, ou gastro-intestinal, source de déglobulisation).

Le diagnostic de PTI reste un diagnostic d'élimination des autres causes de thrombopénie (45). En effet, aucun test ne permet d'en affirmer le diagnostic en routine (du fait d'une bonne sensibilité mais d'une spécificité médiocre, la méthode de recherche d'anticorps antiplaquettes disponible n'est pas pratiquée en routine). Le diagnostic repose donc sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques.

1.1.5. Causes secondaires

En pratique clinique, les causes de PTI secondaires sont recherchées au moment du diagnostic. Il n'y a aucun consensus dans la définition du PTI secondaire concernant la relation temporelle entre le diagnostic de PTI et celle d'une cause secondaire, notamment lorsque celle-ci est diagnostiquée postérieurement au PTI.

La proportion de PTI secondaires, mesurée à l'aide de la cohorte FAITH (7), a été estimée entre 18 et 21 % en fonction de l'âge, et était plus importante chez les patients âgés de plus de 75 ans. Parmi les causes les plus fréquemment observées chez l'adulte, on note en premier lieu les hémopathies malignes (notamment lymphoïdes), représentant environ un tiers des causes de PTI secondaires, puis les connectivites et les déficits immunitaires primitifs.

Comme déjà évoqué, les infections et notamment les infections virales sont parfois classées parmi les causes de PTI secondaire, tout comme l'exposition à certains médicaments dont les vaccins.

1.1.6. Evolution

Depuis 2009, les stades d'évolution du PTI ont été standardisés en trois phases (1) (Figure 4) :

- le PTI « nouvellement diagnostiqué » correspondant aux 3 premiers mois suivants la date du diagnostic,
- le PTI « persistant » défini par une durée d'évolution comprise entre 3 et 12 mois (possibilité de rémission spontanée ou d'évolution vers la chronicité),
- et le PTI « chronique » caractérisé par une évolution supérieure à 1 an et une probabilité de guérison spontanée très faible, < 5 %.

Le PTI guérit en quelques semaines dans 80 % des cas pédiatriques, alors que chez l'adulte, la chronicité est observée dans 60 à 70 % des cas (7).

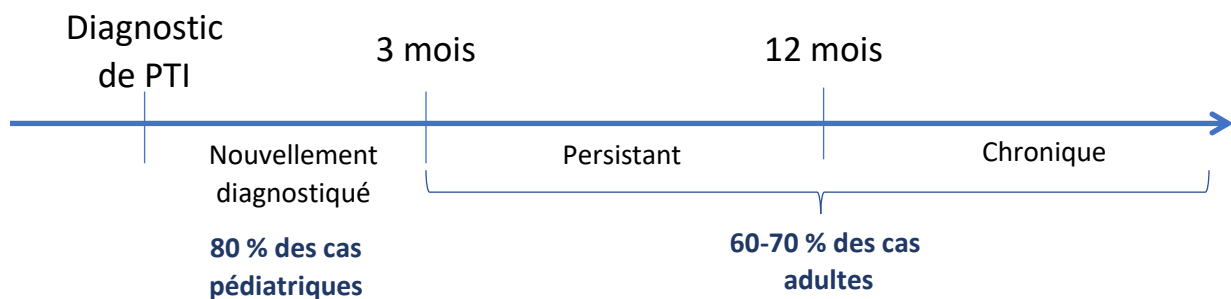


Figure 4 : Evolution du purpura thrombopénique immunologique.

1.1.7. Morbimortalité

Le PTI de l'adulte est une maladie grave avec un impact important en termes de morbidité.

1.1.7.1. Risque de saignement

La survenue d'évènements hémorragiques spontanés pouvant être graves voire mortels représente le principal risque du PTI.

En pratique, la sévérité du syndrome hémorragique est mesurée par le score de Buchanan chez l'enfant (46) et par le score de Khellaf chez l'adulte (47).

Dans le registre français prospectif CARMEN (Cytopénies Auto-immunes : Registre Midi-PyréneEN), chez les adultes, la fréquence des saignements au moment du diagnostic de PTI était d'environ 60 %. Parmi ces patients, 30 % des patients présentaient des saignements muqueux et 6 % des saignements graves (hématurie macroscopique, hémorragie gastro-intestinale ou intracrânienne) (48). Dans la cohorte nationale FAITH, une hémorragie intracrânienne était survenue chez 0,4 % des patients au moment du diagnostic de PTI, principalement chez les patients âgés (7). Le principal facteur de risque associé à une hémorragie au diagnostic de PTI (avant tout traitement) était une numération plaquettaire < 20 G/L dans le registre CARMEN (48). Ce seuil est désormais celui retenu dans les recommandations internationales de mise en place d'un traitement (49) et les recommandations américaines pour l'hospitalisation des patients (50).

Le risque d'hémorragie nécessitant un contact hospitalier à 1 an et à 5 ans, mesuré au sein d'un registre nordique (données nationales du Danemark, de la Norvège et de la Suède, dans le *Nordic Country Patient Registry for Romiplostim* - NCPRR) ayant inclus 3584 adultes atteints de PTI chronique entre 1996 et 2009, étaient de 7,5 % à 1 an et 17,2 % à 5 ans, respectivement (51). La mortalité à 5 ans était 5 fois supérieure chez les patients ayant présenté un évènement hémorragique en comparaison aux patients n'en ayant pas présenté (51). Les facteurs associés aux saignements au cours du temps chez les patients atteints de PTI sont difficiles à évaluer en raison d'une importante hétérogénéité des traitements et de la numération plaquettaire dans le temps. Cependant, l'âge avancé, le sexe (majoritairement les femmes à l'exception des saignements sévères), l'exposition aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ainsi qu'aux anticoagulants au diagnostic de PTI semblent être associés à un plus grand risque de saignement dans le registre prospectif CARMEN (48).

1.1.7.2. Risque de thrombose

En plus des complications hémorragiques, et bien que paradoxalement de prime abord du fait de la thrombopénie, le PTI expose les patients à un risque thrombotique désormais bien établi (52,53). Les événements thrombotiques ont été décrits quelle que soit la valeur de la numération plaquettaire (52,54).

Concernant la physiopathologie, il a été récemment montré que les patients atteints de PTI sont dans un état prothrombotique avec une augmentation de l'activation de la cascade de coagulation, une fibrinolyse altérée, une augmentation de l'activation des cellules endothéliales et de la formation des *Neutrophil Extracellular Trap* (NET) (55,56). Les NET sont des filaments extracellulaires de chromatine recouverts par de nombreuses protéines provenant principalement des polynucléaires neutrophiles. Ils constituent un support facilitant l'adhésion et l'activation plaquettaire, la capture des globules rouges et des facteurs de la coagulation ainsi que l'activation de certains facteurs de la coagulation (Facteur tissulaire et Facteur XII) (57).

Ce risque ainsi que les facteurs associés qu'ils soient constitutionnels ou acquis font l'objet de nombreuses recherches notamment depuis l'avènement des agonistes des récepteurs à la thrombopoïétine (AR-TPO) et l'observation de la survenue accrue de thromboses dans les essais cliniques évaluant ces médicaments.

L'incidence cumulée à 1 an, mesuré en 2019 au sein du registre NCPRR était de 1,9 % pour les thromboses artérielles et de 1,2 % pour les thromboses veineuses (51). Au sein d'une cohorte rétrospective hospitalière multicentrique en Italie, l'équipe de Ruggeri *et al.* a estimé l'incidence cumulée à 5 ans à 3,2 % (IC 95% : 2,0 - 5,0) pour les thromboses artérielles et 1,4 % (IC 95 % : 0,8 - 2,5) pour les thromboses veineuses (54). Les événements thrombotiques chez les patients atteints de PTI sont responsables d'une mortalité accrue. En effet, dans le NCPRR, la mortalité à 1 an et à 5 ans après un contact hospitalier pour une thrombose (veineuse ou artérielle) était comparable à celle retrouvée chez les patients ayant présenté un contact hospitalier pour un événement hémorragique (4 à 5 fois supérieurs) (51).

En comparaison à la population générale, un risque accru de thrombose veineuse chez les patients atteints de PTI a été retrouvé dans plusieurs études épidémiologiques menées en

Norvège, au Danemark, au Royaume-Uni et aux Etats-Unis (58–62) avec des incidences allant de 4,1 à 7,7 pour 1000 patients-années (inclusion de patients atteints de PTI chronique ou non, primaire ou non selon des études) (52,63). Au total, les taux d'incidence de thrombose veineuse étaient augmentés d'environ 2 fois dans ces études chez les patients atteints de PTI en comparaison à la population générale (52).

Dans une étude conduite au Royaume-Uni sur le GPRD incluant 1070 patients adultes atteints de PTI primaire entre 1992 et 2007 appariés à 4280 témoins issus de la population générale (appariement sur l'âge, le sexe, le régime et la durée de suivi) avec un suivi médian de 47 mois, l'incidence de thrombose veineuse était de 6,7 (4,5 - 9,5) / 1000 personnes années avec un HR ajusté était de 1,58 (1,01 - 2,48) (58).

Les premières études épidémiologiques, probablement du fait d'un manque de puissance, n'avaient pas mis en évidence d'augmentation du risque de thromboses artérielles chez les patients atteints de PTI par rapport à la population générale (58,64). En revanche, des études récentes au sein de cohortes plus importantes ont mis en évidence un risque accru de thrombose artérielle (65,66). Dans une étude conduite par Enger *et al.* sur une base de données d'assurance maladie aux USA ayant inclus 3131 patients atteints de PTI depuis au moins 6 mois (suivi médian : 15 mois), l'incidence des thromboses artérielles était de 27,8 (23,4 - 32,8) / 1000 patients-années. Les patients ont été appariés à 3 témoins de population générale sur l'âge et le sexe. L'IRR était de 1,58 (IC 95 % 1,29 – 1,94) en comparaison à la population générale après ajustement sur les antécédents d'hypertension artérielle et l'exposition au moins une fois aux corticoïdes dans les 6 premiers mois après le diagnostic de PTI (65). Chandan *et al.* ont conduit une étude de cohorte populationnelle rétrospective bâtie sur la base de données *The Health Improvement Network* (THIN ; base de données de soins primaires similaire au *Clinical Practice Research Database* CPRD, successeur du GPRD). Dans cette étude, 6591 patients atteints de PTI (incidents et prévalents) suivi en moyenne 5,6 ans ont été appariés à des témoins de population générale sur l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC) et le tabagisme. L'IRR des événements cardiovasculaires (à la fois thrombotiques et les insuffisances cardiaques) était de 1,38 (IC 95 % : 1,15-1,66) en comparaison à la population générale dans l'analyse prenant en compte uniquement les patients incidents (ajustement sur l'âge, le sexe, un score de déprivation, le tabagisme, l'hypertension, le

diabète sucré et l'utilisation de médicaments hypolipémiants, l'indice de comorbidité de Charlson, l'exposition aux antiagrégants plaquettaires et à la warfarine).

Concernant les facteurs de risques de thromboses, l'étude italienne rétrospective citée plus haut a notamment montré l'importance des facteurs de risque individuels de thrombose chez les patients atteints de PTI. Il s'agit de l'âge avancé, du sexe mais aussi la présence de plusieurs autres facteurs de risque cardiovasculaire comme l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète et le tabac ainsi que la présence d'antécédents de thrombose artérielle ou veineuse (54).

La présence d'anticorps antiphospholipides semble être le seul paramètre biologique associé à un risque de thromboses (54,67).

Au cours du syndrome d'Evans avec association simultanée ou décalée dans le temps d'une anémie hémolytique auto-immune (AHAI) et d'un PTI (exceptionnellement avec une neutropénie auto-immune), le risque de thrombose veineuse est désormais bien établi (68). Dans l'AHAH, le mécanisme impliqué serait dû à l'hémolyse avec la libération du contenu intracellulaire des hématies dans le plasma. Une méta-analyse publiée en 2015 a montré un risque augmenté de thrombose veineuse avec un RR de 2,6 (IC 95 % : 1,4-5,1) au cours de l'AHAH en comparaison à des individus ne présentant pas d'AHAH (patients hospitalisés pour une autre cause ou population générale en fonction des études) (69). Le risque de thrombose artérielle chez les patients atteints d'AHAH avait été décrit mais aucune étude n'avait mesuré ce risque (70). Récemment, notre équipe de pharmacoépidémiologie a bâti la cohorte AHEAD (*Autoimmune HEmolytic Anemia: a population-based study*) sur le SNDS afin de mesurer l'incidence de l'AHAH en France (inclusion de 9663 patients atteints d'AHAH), l'un des objectifs secondaires était de mesurer le risque d'hospitalisation pour thromboses en comparaison à des témoins de population générale (71). L'incidence cumulée à un an de l'hospitalisation pour thrombose était de 6,0 % (IC 95 % : 5,6 % - 6,5 %) chez les patients atteints d'AHAH (pour l'AHAH primaire : 5,7 %, IC 95 % : 5,1 % - 6,4 %) contre 1,8 % (IC 95 % : 1,7 % - 1,9 %) chez les témoins issus de la population générale. Le HR brut de l'hospitalisation pour thrombose était de 2,6 (IC 95 % : 2,3 à 2,9). Le risque d'hospitalisation était augmenté à la fois pour les thromboses artériels et veineux. De plus,

en collaboration avec l'équipe d'épidémiologie d'Odense (Danemark), notre équipe a également réalisé une étude sur le risque d'AVC ischémique chez les patients atteints d'AHAI primaire (4823 patients en France et 1171 au Danemark) en comparaison à des témoins de population générale et montrait un HR ajusté à 1 an de 2,3 (IC 95% : 1,8 – 2,9) (72). Concernant le syndrome d'Evans, une étude observationnelle rétrospective multicentrique (13 hôpitaux tertiaires en Europe) publiée en 2021 ayant inclus 116 patients atteints de syndrome d'Evans suivis en médiane 7,3 ans (min 2 ans, max 31 ans) retrouvait un taux de thromboses à la fois artérielles et veineuses de 20 %, majoritairement survenues dans les 2-3 premières années de suivi (73).

Concernant les traitements utilisés dans la prise en charge du PTI, un risque augmenté de thrombose a été évoqué pour les corticoïdes, les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) (dans d'autres pathologies que le PTI) et plus récemment les AR-TPO (dans les essais cliniques) et après la splénectomie (53,63) (cf. paragraphes respectifs « Effets indésirables » pour chacun de ces traitements du PTI).

Au total, le poids respectif des facteurs de risques individuels et associés aux différentes expositions médicamenteuses (notamment avec les AR-TPO) et à la splénectomie chez les patients atteints de PTI primaire n'est pas connu en vie réelle.

1.1.7.3. Risque d'infection

Les patients atteints de PTI présentent également un risque augmenté d'infection en comparaison à la population générale (74). Dans la cohorte FAITH, l'incidence d'hospitalisation pour infection chez les patients atteints de PTI persistant ou chronique était de 6,3 / 100 patients-années (75). Une étude danoise sur 407 patients atteints de PTI chronique (évolution de plus de 6 mois) a montré une incidence cumulée d'hospitalisation pour infection d'environ 15 % à 1 an, majoritairement des infections pulmonaires (76).

A noter cependant que la vaccination contre la grippe et contre le pneumocoque sont recommandées et que celles contre *Haemophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis* sont conseillées avant la réalisation d'une splénectomie ou l'initiation de rituximab (45). La vaccination contre la grippe et contre le pneumocoque étaient associées à une diminution des

hospitalisations pour infection dans la cohorte FAITH chez des patients atteints de PTI chroniques non splénectomisés (aHR : 0,42, IC 95 % : 0,27 - 0,64 et aHR : 0,38, (IC 95 % : 0,20 - 0,73) respectivement.

1.1.7.4. Mortalité

Chez les patients avec un PTI chronique, le risque de mortalité toutes causes confondues à 5 ans mesuré par Nørgaard *et al.* à partir des données nationales du Danemark (inclusion 407 patients atteints de PTI chronique primaire diagnostiqués entre 1996 et 2007 et 4 069 témoins de la population générale appariés sur l'âge, le sexe et le score de comorbidités de Charlson) était augmenté de 2,3 fois par rapport à la population générale (IC 95 % : 1.8 - 3.0) (76). Une autre étude danoise conduite par Frederiksen *et al.* dans une seule région du pays ayant 221 patients atteints de PTI entre 1973 et 1995 (appariés à 2210 témoins de population générale sur l'âge et le sexe) et suivis pendant 20 ans a montré un excès de mortalité cardiovasculaire, infectieuse, par hémorragie et par néoplasie hématologique par rapport à la population générale (77). Après ajustement sur le score de comorbidités de Charlson, l'HR mesurant la mortalité dans cette étude chez les patients atteints de PTI en comparaison à la population générale était de 1,48 ; (IC 95 % : 1,20 - 1,82) (77). Enfin, l'étude plus récente d'Enger *et al.* retrouvait une mortalité plus élevée chez les patients atteints de PTI persistant et chronique en comparaison à la population générale avec un IRR à 4,21 (IC 95 % : 3,06 – 5,79) après ajustement sur l'âge, le sexe, l'hypertension artérielle et l'exposition aux corticoïdes (65).

1.2. Prise en charge du PTI

1.2.1. Objectifs du traitement des patients atteints de PTI

Selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) du PTI de l'adulte et de l'enfant émis par la Haute Autorité de Santé (HAS) en mai 2017, les objectifs du traitement des patients atteints de PTI sont d'obtenir une hémostase primaire suffisante pour protéger le patient du risque de saignement, de limiter les effets indésirables et les risques et séquelles liés aux traitements ainsi que de maintenir la meilleure qualité de vie possible des patients (45).

Dans ce manuscrit, la prise en charge du PTI de l'enfant ne sera pas évoquée.

Lorsque le nombre de plaquettes est supérieur à 30 G/L et sans signe de saignement, aucun traitement n'est généralement nécessaire. Le PNDS recommande un seuil plaquettaire inférieur à 30 G/L pour initier un traitement. Comme évoqué, les recommandations plus récentes ont tendance à abaisser ce seuil à 20 G/L (49). Cependant, dans certaines situations (traitement antiagrégant et/ou anticoagulant concomitant ne pouvant être interrompu, chez le sujet âgé de plus de 70 ans, surtout lorsqu'il existe une ou plusieurs comorbidités majorant les risques de complications hémorragiques telle qu'une hypertension artérielle mal équilibrée ou une insuffisance rénale, s'il existe une lésion susceptible de saigner, en cas de manifestations hémorragiques, avant une intervention chirurgicale ou un geste invasif), le seuil pour lequel un traitement est indiqué est rehaussé à 50 G/L.

Les dernières recommandations de prise en charge des patients atteints de PTI (49,50) insistent sur l'importance de l'adaptation du traitement en fonction du patient. En effet, la gravité du saignement, l'âge, les comorbidités, les éventuelles interventions avec un risque de saignement, mais également le mode de vie et la qualité de vie des patients, l'accessibilité aux soins et la survenue d'éventuels effets indésirables (dont les événements infectieux et thrombotiques) doivent influencer sur la décision de prise en charge.

1.2.2. Médicaments de première ligne

Les médicaments de première ligne ont pour but de faire remonter rapidement (mais le plus souvent temporairement) la numération plaquettaire en cas de thrombopénie $< 20 - 30$ G/L avec saignement ou risque de saignement. Ces médicaments ont un effet limité dans le temps, et n'ont pas d'influence sur l'histoire naturelle du PTI.

Les médicaments indiqués en première ligne sont les corticoïdes, et les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) en cas d'urgence hémorragique (45,49,50).

1.2.3. Les corticoïdes

Les termes « corticoïdes » ou « corticostéroïdes » sont les termes les plus communément utilisés pour désigner les glucocorticoïdes ou anti-inflammatoires stéroïdiens. Nous utiliserons dans ce travail de thèse le terme « corticoïdes ».

L'aldostérone et le cortisol sont les deux principales hormones naturelles stéroïdiennes. L'aldostérone, synthétisée au niveau de la zone glomérulée de la corticosurrénale est un minéralocorticoïde (antidiurétique, antinatriurétique et kaliurétique). Le cortisol, aussi appelé hydrocortisone est synthétisé au niveau de la zone fasciculée de la corticosurrénale. Sa libération est régulée par l'axe hypothalamohypophysaire. Le cortisol a des effets multiples et complexes ; ses rôles physiologiques principaux sont la régulation du métabolisme glucidique, protéique et lipidique, la modulation de la réponse immunitaire, la régulation du cycle circadien et de la réponse au stress.

Les corticoïdes de synthèse présentent une homogénéité structurale avec présence d'un noyau pregnane déterminant l'activité biologique. Cependant, ils se distinguent par leur puissance anti-inflammatoire, leur durée d'action plus ou moins longue ainsi que leur plus ou moins grand reliquat d'action minéralocorticoïde du fait de modulation chimique. De plus, tous les médicaments corticoïdes possèdent une action immunosuppressive.

1.2.3.1. Médicaments commercialisés

Parmi les corticoïdes commercialisés, la prednisone, la prednisolone, la méthylprednisolone et la dexaméthasone sont utilisés pour la prise en charge des patients atteints de PTI.

La prednisone (CORTANCYL® et génériques) possède une activité anti-inflammatoire quatre fois supérieure à celle du cortisol, une activité minéralocorticoïde réduite d'environ 20 %, une durée d'action « intermédiaire ». Elle s'administre par voie orale et possède une demi-vie biologique de 3,4 heures. La dose de prednisone à 5 mg sert de référence pour l'équivalence des doses de corticoïdes.

La prednisolone (SOLUPRED® et génériques) est le métabolite pharmacologiquement actif après prise orale de la prednisone (métabolisme hépatique). Sa demi-vie est de 12 à 36 heures.

La méthylprednisolone, disponible par voie orale (MEDROL®) et injectable (SOLUMEDROL® et génériques), possède une activité anti-inflammatoire cinq fois supérieure à celle du cortisol avec une activité minéralocorticoïde réduite de moitié. Sa durée d'action est « intermédiaire » et sa demi-vie est également de 12 à 36 heures. Quatre milligrammes de méthylprednisolone équivalent à 5 mg de prednisone.

Enfin, la dexaméthasone, disponible par voie orale et injectable, possède une action anti-inflammatoire puissante, vingt-cinq fois supérieure à celle du cortisol et est dénuée d'activité minéralocorticoïde. Son action est « prolongée ». Sa demi-vie est de 36 à 54 heures. La dose équivalente à 5 mg de prednisone est de 0,75 mg de dexaméthasone.

1.2.3.2. Pharmacodynamie

Les corticoïdes possèdent tous un mécanisme d'action commun (78). Ils agissent principalement en se liant au récepteur ubiquitaire et intracellulaire du cortisol, le *glucocorticoid receptor*. Ce récepteur est présent de manière inactive dans le cytosol au sein d'un complexe protéique. Après passage de la membrane cellulaire par diffusion passive, la fixation de la fraction libre du corticoïde (responsable de l'activité pharmacologique) au récepteur entraîne la

dissociation du complexe protéique. L'ensemble corticoïde-récepteur pénètre dans le noyau par translocation nucléaire afin d'exercer son action de régulation génomique par trois mécanismes :

- Une action transcriptionnelle directe par liaison à une séquence d'ADN appelée *Glucocorticoid Response Element* (GRE) entraînant une activation de la transcription et notamment une augmentation de la production de protéines anti-inflammatoires (interleukine 10, lipocortine, ...). Il existe également une inhibition de la transcription de certains gènes via un site de liaison négatif ou nGRE.
- Une action transcriptionnelle indirecte avec des interactions de type protéine-protéine entre le récepteur des glucocorticoïdes et des facteurs de transcription NF-kappa B et AP-1 conduisant à une inhibition des facteurs pro-inflammatoires (et notamment de la production d'interleukine 2 participant à la prolifération lymphocytaire). Cette interaction constitue le principal mécanisme responsable des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs des corticoïdes.
- Une action sur la structure chromosomique : modification de la structure de la chromatine, réduisant l'accès des facteurs de transcription à leurs sites de fixation et inhibant l'expression des gènes concernés.

Les glucocorticoïdes induisent également des effets de régulation non génomique permettant d'expliquer leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs très rapides (79). De par leur caractère lipophile, les corticoïdes occupent les interstices de la membrane cellulaire phospholipidique mais également mitochondriale provoquant un effet stabilisateur de membrane. Cela va conduire à réduire la libération d'enzymes lysosomiales et de granules préformés contenant en particulier des médiateurs de l'inflammation (histamine, sérotonine) mais également les échanges membranaires de calcium, de sodium et des flux d'AMP cyclique expliquant en particulier l'inhibition de l'activité cellulaire des lymphocytes. Des actions post-transcriptionnelles sur les ARNm et les protéines ont également été décrites.

Au total, les corticoïdes possèdent différentes actions sur les processus inflammatoires et les cellules de l'immunité :

- inhibition de la production des cytokines pro-inflammatoires,
- diminution de la synthèse d'eicosanoïdes pro-inflammatoires : prostaglandines, thromboxane et leucotriènes (lipocortine ayant une activité anti phospholipase A2 diminuant la synthèse d'acide arachidonique),
- inhibition de l'expression des facteurs d'adhésion et des chimiokines
- diminution de l'adhésion, de la différenciation et de l'activité des macrophages et des cellules présentatrices d'antigène,
- inhibition de la production, de la prolifération et des fonctions des lymphocytes (et notamment de la transformation des lymphocytes en plasmocytes)
- diminution de la perméabilité vasculaire,
- effet pro-apoptotique.

Chez les patients atteints de PTI, les corticoïdes entraînent la diminution de la phagocytose des plaquettes opsonisées, une diminution de la production des autoanticorps antiplaquettes mais également une augmentation de la production plaquettaire (80).

En outre, ils peuvent également réduire les saignements, indépendamment de l'augmentation du nombre de plaquettes, grâce à un effet direct sur les vaisseaux sanguins (81).

1.2.3.3. Utilisation et efficacité

Les corticoïdes représentent le traitement de première ligne de référence au cours du PTI (45,49,50).

La prednisone (préférentiellement à la prednisolone qui a une biodisponibilité variable entre individus), est administrée selon le PNDS à pleine dose (posologie de 1 mg/kg jour, maximum 80 mg) pendant trois semaines maximum, avec décroissance progressive avant l'arrêt en 3 à 7 jours.

Durant la première semaine de traitement, une ascension du nombre de plaquettes est observée aboutissant à une réponse complète (plaquettes > 100 G/L) chez environ 70 % des patients. Une rechute survient fréquemment à l'arrêt de la corticothérapie : seulement 20 à 30 % des patients adultes restent en rémission complète à l'arrêt du traitement (82). Cependant, une corticothérapie prolongée est formellement déconseillée en raison du risque élevé d'effets indésirables potentiellement graves et sans bénéfice sur la probabilité de rémission spontanée à long terme.

La dexaméthasone est également utilisée pendant 4 jours à une posologie de 40 mg par jour avec une efficacité plus rapide mais équivalente en terme de pourcentage de patients répondeurs, et sans modifier l'évolution naturelle de la maladie (83).

En cas de syndrome hémorragique menaçant le pronostic vital, la méthylprednisolone en bolus intraveineux à la dose de 15 mg/kg (maximum 1 g, un à deux bolus) peut être prescrite (réponse avec numération plaquettaire > 30 G/L et absence de saignement dans plus de 80 % des cas mais avec un effet très transitoire) puis relayée par une corticothérapie par voie orale (84).

1.2.3.4. Principaux effets indésirables

Les effets indésirables des corticoïdes sont liés à leurs propriétés pharmacodynamiques, augmentent de manière dose et temps-dépendante et correspondent à une imprégnation cortisonique mimant ainsi une maladie de Cushing (85).

Comme effets indésirables principaux, nous citerons :

- Les effets métaboliques : à court terme, hyperglycémie et au long cours diabète cortico-induit, hyperlipidémie et hyperprotidémie, prise de poids, lipodystrophie.
- Le risque d'infection lié aux propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives.
- Rétention hydrosodée avec syndrome œdémateux, hypertension artérielle par augmentation des résistances vasculaires, hypokaliémie.

- Ostéoporose.
- Effets neuropsychiatriques : euphorie, hyperactivité, insomnie, décompensation psychiatrique.
- Effets musculaires avec sarcopénie, amyotrophie, rupture tendineuse.
- Effets oculaires avec glaucome à angle ouvert et cataracte. La survenue de cataracte après exposition aux corticoïdes est un effet indésirable bien établi, dose- et temps-dépendants. Le risque de cataracte chez les patients atteints de PTI exposés aux corticoïdes a été mesuré sur la base du GPRD en 2009 avec un taux d'incidence de 14,0 pour 1000 personnes-années (IC 95 % : 8,7-21,4) *versus* 6,0 pour 1000 personnes-années (IC 95 % : 2,8-11,4) chez les patients non exposés (86).
- Insuffisance surrénalienne aiguë en cas de rupture d'observance ou d'arrêt sans décroissance pour des durées de traitement de plus de 3 semaines, ce qui n'est pas recommandé chez les patients atteints de PTI.
- Thromboses, effets indésirables particulièrement d'intérêt chez les patients atteints de PTI. D'après des études expérimentales, les corticoïdes entraînent une augmentation de la production des facteurs de la coagulation et du fibrinogène (87,88). Le risque de thromboses artérielles lors d'exposition au long cours est bien connu par le biais du syndrome cushingoïde et l'augmentation multifactorielle du risque cardiovasculaire (89). Le risque de thrombose veineuse est en revanche plus débattu (90,91). Les Résumés des Caractéristiques Produit (RCP) des différents médicaments corticoïdes ne mentionnent pas ce risque.

Plusieurs études ont estimé le risque de thrombose veineuse lors de l'exposition aux corticoïdes ; ces études concernent des populations très diverses.

En population générale, nous citerons deux études retrouvant un risque augmenté de thrombose veineuse chez les patients exposés aux corticoïdes : une étude cas-témoin utilisant la base de données nationale du Danemark entre 2005 et 2011 (exposition aux corticoïdes dans les 90 jours avant la date index ; aIRR : 2,3, IC 95 % : 2,2 - 2,5) (92), une étude conduite sur une base de données d'une assurance privée aux USA et utilisant un schéma autocontrôlé de type *self-*

controlled case series (SCCS) (25) (période à risque : les 30 jours suivant l'instauration des corticoïdes ; aIRR : 3,3 (IC 95% : 2,8 - 4,0) (93).

Dans l'asthme, une étude récente publiée en janvier 2022, utilisant une méthode de cas-témoin nichée au sein d'une cohorte, bâtie au sein du CPRD, de patients ayant reçu au moins une fois des corticoïdes entre 1995 et 2005 et âgés de 20 à 59 ans au moment de la première prescription retrouvait une association entre exposition aux corticoïdes et survenue de thromboses veineuses (identifiés à l'aide de code diagnostiques et d'exposition aux anticoagulants) avec un OR ajusté de 1,9 (IC 95 % : 1,6 – 2,3) pour l'exposition aux corticoïdes inhalés et systémiques au moment de la date index (*current use*) (94). Le risque était plus faible pour une exposition ayant pris fin moins de 180 jours avant la date index (*recent exposure*). Aucune association n'était retrouvée avec une exposition ayant pris fin plus de 180 jours après la date index (*past exposure*). Les facteurs d'ajustement étaient l'âge, le sexe, l'IMC, la présence de bronchopneumopathie obstructive, les antécédents de thrombose, de diabète, de tabagisme et de contraception hormonale. Une analyse en sous-groupe a été conduite pour l'exposition aux corticoïdes systémiques au moment de la date index (*current use*) et retrouvait un OR ajusté de 5,2, (IC 95 % : 4,0 – 6,8).

Dans le champ des maladies auto-immunes, une étude ancienne et peu contributive chez des patients atteints de lupus a montré une association à la limite de la significativité entre la survenue de thromboses veineuses au cours du temps et la dose moyenne journalière de corticoïdes (95).

Chez les patients atteints de PTI, dans l'étude conduite par Ruggeri *et al.* évaluant les facteurs de risque de thrombose, l'exposition à la prednisone au moins une fois au cours de l'histoire de la maladie n'était pas significativement associée à une augmentation du risque de thrombose veineuse au cours du temps (aHR : 2,2, IC 95 % : 0,5 - 10,4) ni de thrombose artérielle (aHR : 5,3, IC 95 % : 0,9 - 40,6) probablement du fait d'un manque de puissance et d'une analyse non temps-dépendante. Cependant, lorsque les thromboses artérielles et veineuses étaient analysées conjointement (malgré des processus physiopathologiques et des facteurs de risque distincts), l'exposition à la prednisolone était associée à un risque de thrombose à la limite de la significativité (aHR : 3,3, IC 95 % : 1,0 - 11,0).

Dans l'étude conduite en population par Chandan *et al.*, l'exposition aux corticoïdes à la date de début d'étude (inclusion de patients PTI prévalents et incidents) était associée à un taux d'incidence plus élevé d'évènements cardiovasculaires (comprenant les AVC et AIT, les cardiopathies ischémiques mais également l'insuffisance cardiaque) que chez les patients ne recevant pas de corticoïdes au début de l'étude avec un IRR ajusté à 1,49 (IC à 95 % : 1,07 – 2,08).

1.2.3.5. Interactions médicamenteuses

La prednisone, la prednisolone, la dexaméthasone et la méthylprednisolone sont des substrats du cytochrome 3A4 et de la PgP. La concentration en corticoïdes peut être abaissée en cas d'association à des médicaments inducteurs enzymatiques (tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne) ou diminuée en cas d'association à des inhibiteurs puissants du 3A4 (macrolides, azolés ou vérapamil par exemple).

Une précaution d'emploi est nécessaire lors de l'association à des médicaments allongeant le QT (érythromycine, amiodarone...) en raison du risque d'hypokaliémie avec les corticoïdes mais également avec les médicaments majorant ce risque d'hypokaliémie (diurétique hypokaliémant, laxatifs...).

La vaccination avec un vaccin vivant est contre-indiquée au cours d'une corticothérapie et pendant les 3 mois suivants l'arrêt.

1.2.4. Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

Les immunoglobulines intraveineuses sont des médicaments dérivés du sang. Il s'agit de préparations d'immunoglobulines humaines polyvalentes (ou « normales ») provenant du fractionnement et de la purification du plasma sanguin de plus de 1000 individus sains donateurs par préparation. Ces préparations doivent respecter les normes de la pharmacopée européenne. Elles contiennent une grande diversité d'immunoglobulines majoritairement de type IgG (95 %) avec une répartition des sous-classes comparable à celle du plasma.

Ces IgIV étaient utilisées historiquement dans le traitement substitutif des déficits immunitaires humoraux primitifs ou secondaires. C'est de manière fortuite que Paul Imbach et son équipe se sont aperçus de leur efficacité dans le traitement du PTI secondaire à un déficit immunitaire humoral dans les années 1980 (96). Depuis, les IgIV sont utilisées dans un large éventail de maladies inflammatoires et immunologiques.

1.2.4.1. Médicaments commercialisés

Les IgIV sont des médicaments soumis à prescription hospitalière inscrits sur la liste de rétrocession et dispensés par une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI).

Il existe de nombreuses spécialités commercialisées dont la formulation et la technique de préparation diffèrent : CLAIRYG®, FLEBOGAMMA DIF®, GAMMAGARD®, GAMMANORM®, GAMUNEX®, KIOVIG®, OCTAGAM®, PANZYGA®, PRIVIGEN® et TEGELINE®. Il existe deux dosages, à 5 % et 10 %.

La plupart des spécialités ne contiennent que de faibles taux d'IgM et d'IgA, afin de limiter le risque de réactions anaphylactiques aux IgA. Cependant, le taux d'IgA peut différer selon les spécialités, ce qui peut constituer un critère de choix lors d'utilisation. Les excipients stabilisants diffèrent également selon les spécialités.

Il est à noter que depuis plusieurs années, il existe au niveau mondial de nombreuses tensions, ruptures de stock et contingentements des spécialités d'IgIV, pouvant impacter la prise en charge des patients.

1.2.4.2. Pharmacodynamie

Les mécanismes à l'origine de l'efficacité des IgIV dans les maladies auto-immunes sont multiples, souvent intriqués, variables selon les pathologies, et partiellement élucidés (97,98).

Ceux-ci comprennent :

- la reconnaissance des idiotypes d'auto-anticorps par le domaine variable Fab des IgG ce qui conduit à la neutralisation de ces auto-anticorps,

- l'interaction de la partie constante Fc des IgG avec les FcγR notamment des macrophages tissulaires aboutissant à
 - une saturation des FcγR empêchant leur activation par le complexe antigène-autoanticorps,
 - une clairance accélérée des auto-anticorps,
- l'interaction avec les composants C3b et C4b du complément prévenant la génération du complexe d'attaque membranaire et donc la cytotoxicité dépendante du complément,
- mais également divers effets immunosuppresseurs de mécanismes mal élucidés : inhibition de la différenciation des cellules présentatrices d'antigènes, de la sécrétion des cytokines anti-inflammatoires, induction de l'apoptose des lymphocytes T favorisant l'expansion des lymphocytes T régulateurs, contrôle de l'expansion clonale des lymphocytes et modulation du répertoire des lymphocytes B.

Après perfusion d'IgIV, l'état d'équilibre est atteint en 3 à 5 jours. La demi-vie des préparations est similaire à celle des IgG natives, à savoir entre 18 et 32 jours.

1.2.4.3. Indication et efficacité

Selon le PNDs, les perfusions d'IgIV sont indiquées en association aux corticoïdes, chez l'adulte présentant un saignement majeur (score de Khellaf >8) (45). Elles peuvent également être utilisées chez les patients présentant une contre-indication aux corticoïdes et ceux ne répondant pas aux corticoïdes et avant une intervention chirurgicale à haut risque de saignement (45). Les IgIV sont utilisées à la dose de 1 g/kg, avec une nouvelle perfusion à J3 en cas d'efficacité insuffisante, ou bien 0,4 g/kg par jour pendant 5 jours en cas de facteurs de risque d'insuffisance rénale.

Les IgIV, à l'instar de la corticothérapie, ne modifient pas l'histoire naturelle du PTI. Leur efficacité est de 80 % (numération plaquettaire > 50 G/L), rapide en 1 à 3 jours mais toujours transitoire allant de 1 à 4 semaines au maximum.

1.2.4.4. Principaux effets indésirables

Les effets indésirables survenant au cours de l'administration des IgIV sont les effets indésirables les plus fréquents. Il s'agit essentiellement de céphalées, symptômes pseudo-grippaux, nausées, vomissements, hypotension, tachycardie mais aussi urticaire. Il s'agit d'effets indésirables le plus souvent transitoires et d'intensité modérée. Les mécanismes impliqués sont mal connus mais ils pourraient être liés au pic de concentration d'Ig et à une réaction cytokinique. Ces effets indésirables peuvent être évités en diminuant la vitesse de perfusion.

Certaines préparations contenant des taux plus élevés d'IgA peuvent entraîner une réaction anaphylactique chez les patients déficitaires en IgA possédant des anticorps anti-IgA.

La survenue de méningite aseptique a également été signalée lors de l'utilisation d'IgIV (99).

Le risque hémolytique, dû à la présence d'hémagglutinines IgG, est considéré comme un effet indésirable exceptionnel du traitement par IgIV (100).

L'administration d'IgIV expose à un risque d'insuffisance rénale aiguë avec des atteintes à type de néphropathie tubulaire (99,101). Elle serait liée à une augmentation de la viscosité sanguine. La présence de saccharose comme excipient stabilisant augmenterait le risque d'insuffisance rénale aiguë par néphropathie tubulaire osmotique selon des observations histologiques. Les IgIV doivent donc être utilisées prudemment chez les sujets diabétiques, les insuffisants rénaux, avec les médicaments du système rénine-angiotensine aldostérone qui modifient l'hémodynamique intra-rénale, et avec les diurétiques de l'anse et accompagnées d'une hydratation.

Le risque de complications thromboemboliques lors de l'exposition aux IgIV est évoqué depuis une trentaine d'années (102–104). En 2013, la *Food and Drug Administration* (FDA) aux USA a émis une alerte sur l'association entre l'utilisation des IgIV et la survenue de thromboses chez des patients avec des facteurs de risque (âge avancé, immobilisation prolongée, états hypercoagulables et hyperviscosité, antécédents de thrombose veineuse ou artérielle, exposition aux œstrogènes et facteurs de risque cardiovasculaire) (105). Le délai de survenue de ces

événements thrombotiques est variable et peut aller d'une demi-heure après le début de la perfusion jusqu'à plusieurs jours du fait notamment de la demi vie des IgIV (106,107). Ces thromboses peuvent être veineuses ou artérielles (106–108). L'incidence des thromboses a été estimée notamment chez des patients atteints de pathologies neurologiques (sclérose en plaque, syndromes de Guillain-Barré, polyneuropathies démyélinisantes chroniques inflammatoires et neuropathies motrices multifocales) allant de 1,2 à 11,3 % (106). Dans une série de patients atteints de PTI et de myopathies inflammatoires, l'incidence retrouvée était de 13 % (108). En plus des facteurs de risques individuels des patients, l'incidence des thromboses semble différente en fonction de la spécialité, supérieure avec des posologies élevées et à la première perfusion (109).

Au total, il existe une littérature abondante avec de nombreuses séries de cas mais peu d'études comparatives ont été conduites (110–112), et aucune dans le PTI.

Plusieurs mécanismes sont évoquées dans la survenue de thromboses associées aux IgIV : augmentation de la viscosité du plasma, activation plaquettaire, activation de la cascade de la coagulation en raison de la présence dans certaines préparations d'IgIV de Facteur XI activé, libération des molécules et notamment de cytokines vasoactives responsables de vasospasmes (106).

1.2.4.5. Interactions médicamenteuses

L'administration d'IgIV peut entraver, pour une période d'au moins 6 semaines et jusqu'à 3 mois, l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué, il est donc nécessaire d'attendre 3 mois avant une telle vaccination. Aucune autre interaction médicamenteuse n'est attendue avec les IgIV.

1.2.5. Les traitements de deuxième ligne

Chez l'adulte, l'évolution vers un PTI chronique est fréquente (estimée à 60-70 % des cas) (113) et la probabilité de rémission ou de guérison spontanée est alors très faible.

Dans le cas des PTI réfractaires à l'utilisation séquentielle des médicaments de première ligne (corticoïdes et/ou IgIV), avec une numération plaquettaire inférieure à 20-30 G/L et/ou un risque hémorragique, il est alors nécessaire d'instaurer des traitements de deuxième ligne : médicaments ou splénectomie.

La splénectomie était historiquement le traitement de référence de deuxième ligne, dorénavant supplanté par les médicaments. Les AR-TPO commercialisés depuis maintenant plus d'une dizaine d'année, ont révolutionné la prise en charge du PTI, et sont de plus en plus utilisés, ainsi que le rituximab et certains médicaments immunosuppresseurs.

Parmi ces traitements de deuxième ligne, aucun n'a fait la preuve définitive de sa supériorité en comparaison directe et il n'existe pas à ce jour de consensus sur leur place respective dans la stratégie de deuxième ligne.

Le choix du traitement doit donc être personnalisé en fonction de l'âge et des comorbidités du patient, du retentissement du PTI sur sa qualité de vie et son mode de vie, de ses préférences et de son adhérence au traitement (45,49,50).

L'objectif des traitements de deuxième ligne est l'obtention d'une réponse durable avec une numération plaquettaire suffisante pour l'hémostase (> 30 G/L dans le PNDS pour la majorité des patients) (45).

1.2.6. Les agonistes du récepteur à la thrombopoïétine ou AR-TPO

1.2.6.1. Médicaments commercialisés

Deux AR-TPO ont une AMM dans la prise en charge des patients atteints de PTI et sont commercialisés en France : l'eltrombopag REVOLADE® (depuis 2010) et le romiplostim NPLATE® (depuis 2009).

Initialement indiqués chez les patients atteints de PTI évoluant depuis au moins 12 mois, splénectomisés ou contre-indiqués pour ce geste et réfractaires aux autres traitements, les indications des AR-TPO ont été élargies à la fois chez l'enfant mais aussi dans la prise en charge des patients en deuxième ligne (après 6 mois d'évolution pour l'eltrombopag) ayant un PTI

réfractaires aux autres traitements (par exemple corticoïdes ou IgIV) *i.e.* avant une éventuelle splénectomie.

L'eltrombopag est une molécule synthétique s'administrant quotidiennement par voie orale. La prise doit se faire à distance des repas car son absorption est diminuée par les graisses alimentaires et les cations divalents comme le calcium (chélation).

Le romiplostim est une protéine, comprenant quatre peptides identiques, fusionnée à un fragment Fc d'immunoglobuline humaine (*peptido-body*). Du fait de sa structure, il doit être administré par voie sous-cutanée avec une injection hebdomadaire.

Le romiplostim NPLATE® et l'eltrombopag REVOLADE® sont des médicaments délivrés en officine de ville. Leur coût est élevé (le prix d'une boîte de 28 comprimés REVOLADE® à 75 mg est de 2582 euros et d'une seringue de NPLATE de 500 µg de 1 132 euros).

A noter que l'avatrombopag DOPTELET® possède une AMM européenne depuis juin 2019 mais n'est pas commercialisé en France suite à un avis défavorable de la HAS dans la prise en charge des patients atteints de PTI chronique réfractaire (114). Sa structure chimique est proche de l'eltrombopag ; il est administré par voie orale et son absorption n'est pas diminuée par la prise alimentaire.

1.2.6.2. Pharmacodynamie

Ces deux médicaments sont des agonistes du récepteur de la TPO, ou c-mpl, situé sur les mégacaryocytes et les plaquettes et principal facteur de croissance de la mégacaryopoïèse. L'activation du récepteur à la surface des mégacaryocytes par les médicaments conduit à la transduction intracellulaire du signal par les voies JAK-STAT, Pi3/AKT et des MAP-kinases, induisant la maturation, la prolifération et la différenciation des mégacaryocytes et la production accrue de plaquettes.

Au total, ces médicaments reposent sur un mécanisme d'action différent des autres, non centrés sur la destruction périphérique des plaquettes dues à la liaison des auto-anticorps mais sur la production insuffisante de plaquettes en raison de la sécrétion inadaptée de TPO.

Ces médicaments nécessitent un délai d'action d'environ une semaine et ont une efficacité maximale allant de 10 à 16 jours (115). La durée d'action de ces médicaments est d'environ 28 jours (115).

Ces deux médicaments possèdent des sites de fixation différents sur le récepteur de la TPO du fait de leurs structures chimiques différentes :

- Le romiplostim se lie à la portion extracellulaire du récepteur
- L'eltrombopag se lie à la portion transmembranaire du récepteur

Du fait de la fixation différentielle sur le récepteur, certains auteurs suggèrent qu'*in vitro* les voies de signalisation pourraient être différentes (116).

Les mécanismes d'action de ces médicaments sont représentés sur la Figure 5.

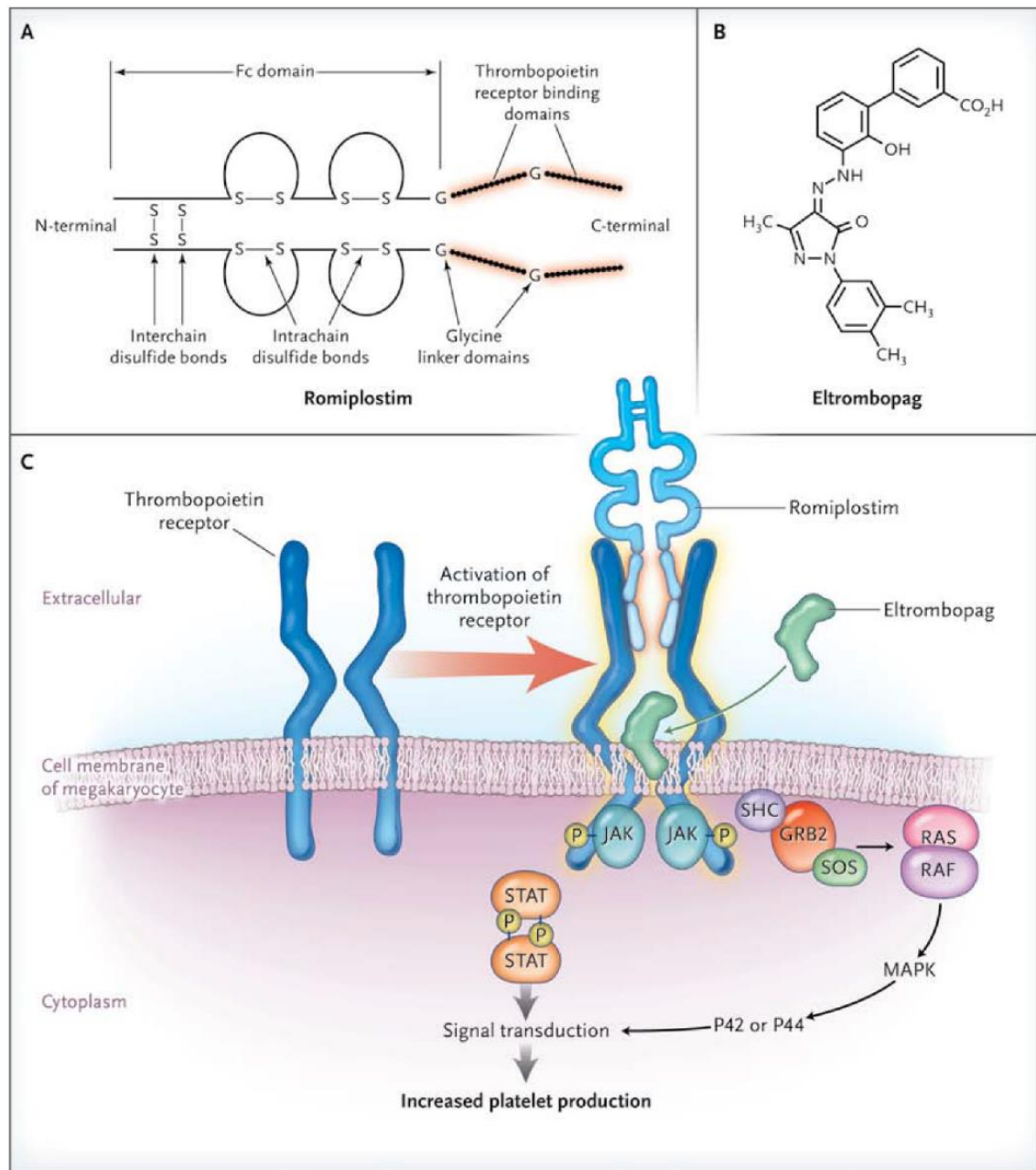


Figure 5 : Structures chimiques et mécanismes d'action du romiplostim et de l'eltrombopag. Issue de Imbach et al. NEJM. 2011.

Panel A. Structure chimique du romiplostim.

Panel B. Structure chimique de l'eltrombopag.

Panel C. Mécanisme d'action des deux médicaments.

Selon le RCP, le romiplostim est administré à une dose initiale de 1 µg/kg par semaine par voie sous-cutanée, avec des ajustements de dose jusqu'à 10 µg/kg par semaine en fonction de la réponse plaquettaire. L'eltrombopag est administré à une dose initiale de 25 ou 50 mg/j, en fonction de l'âge du patient et de la présence ou non d'une insuffisance hépatique, jusqu'à un maximum de 75 mg/j.

Dans les essais cliniques ayant évalué les deux AR-TPO chez des patients atteints de PTI en échec de première ligne *versus* placebo (6 mois d'évolution de la maladie chez des patients splénectomisés ou non), l'efficacité définie comme l'obtention d'une réponse initiale avec numération plaquettaire supérieure à 50 G/L variait de 60 à 90 % avec un délai de une à deux semaines et une réponse durable allant de 40 à 60 % (117–122). Une méta-analyse conduite à partir de ces essais identifiait une diminution significative du risque de saignement grave (RR : 0,80, IC95 % : 0,67 – 0,95) et de l'utilisation de traitement d'urgence (corticoïdes et/ou IgIV) en comparaison au groupe témoin (RR : 0,50, IC 95 % : 0,42 - 0,59) (123).

Aucune étude n'a comparé directement l'eltrombopag au romiplostim mais leur efficacité dans les essais cliniques semble similaire (124–126). Le choix entre ces deux médicaments repose donc actuellement sur la préférence du patient et du médecin notamment concernant les modalités d'administration (injection 1 fois par semaine pour le romiplostim *versus* prise par voie orale en dehors des repas pour l'eltrombopag).

En cas d'inefficacité d'un AR-TPO à dose efficace (environ 30 % des patients), lors de la survenue d'effets indésirables ou de fluctuations importantes de la numération plaquettaire, une stratégie consiste à switcher un AR-TPO par l'autre avec une efficacité évaluée à environ 60 % (obtention d'une réponse) dans des séries rétrospectives (127,128).

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucune recommandation quant à la durée de traitement ou l'arrêt de ces médicaments en cas de réponse prolongée.

Du fait de leur mécanisme d'action suspensif (du moins théorique), la thrombopénie est susceptible de réapparaître à l'arrêt des AR-TPO. Chez la majorité des patients, la numération plaquettaire revient à la valeur basale dans les 2 semaines après arrêt, ce qui augmente le risque de saignement. Cependant, des séries ont rapporté des rémissions prolongées (jusqu'à 30 % des

patients) après l'arrêt (124,129,130). Cela peut s'expliquer en partie par le fait que des cas de PTI nouvellement diagnostiqués, pour lesquels une rémission spontanée peut survenir, ont été inclus dans la plupart de ces séries. Afin de mesurer la proportion de patients en phase persistante ou chronique n'ayant pas été exposés récemment à un traitement potentiellement curatif (splénectomie ou rituximab) qui obtiennent une rémission à long terme sans traitement à 24 et 52 mois après au moins 3 mois d'exposition aux AR-TPO et une réponse complète (numération plaquettaire > 100 G/L), une étude interventionnelle prospective multicentrique à l'échelle nationale (étude STOPAGO) a été conduite sur 48 patients (âge médian 59 ans) (131). A 24 semaines après l'arrêt des AR-TPO, le taux de réponse globale était de 56,2 % (IC 95 % : 29,5 - 58,8) et la réponse complète de 55 %. A 52 semaines après l'arrêt des TPO-RA, une réponse globale a été observée chez 52,1 % (IC 95 % : 37,2 - 66,2) des patients. Lorsque les rechutes surviennent, elles sont principalement observées dans les premières semaines suivant l'arrêt du traitement, très rarement par la suite et sans hémorragie grave. Les mécanismes de cette immunomodulation ainsi que les facteurs prédictifs de réponse soutenue sont, à ce jour, inconnus.

Enfin, il faut noter que l'utilisation hors-AMM des AR-TPO, avant 6 mois d'évolution du PTI, est fréquente en pratique clinique alors que celle-ci n'est pas approuvée par les recommandations de 2019 (49,50). En France, dans l'étude prospective ELEXTRA évaluant l'efficacité et la sécurité de l'eltrombopag en vie réelle conduite dans le registre CARMEN-France entre 2013 et 2019, le délai médian entre le début du PTI et la première exposition à l'eltrombopag était de 3,3 mois : 74 patients (47,4 %) ont été exposés avant 3 mois d'évolution, 21 (13,5 %) entre 3 et 6 mois, 30 (19,2 %) entre 6 et 12 mois and 31 (19,9 %) après 12 mois (132).

1.2.6.4. Principaux effets indésirables

Les AR-TPO sont des médicaments dont les effets indésirables à court terme sont le plus souvent non graves avec principalement la survenue de céphalées, diarrhées, douleurs musculaires, insomnie et vertiges (124).

Dans l'étude EXTEND d'extension de l'eltrombopag avec un suivi médian de 2,4 ans, 14 % des patients ont arrêté le médicament en lien avec la survenue d'effets indésirables (133).

A noter que le risque d'allongement de l'espace QT mentionné dans le RCP de l'eltrombopag (issus des essais cliniques dans l'hépatite C) ne semble pas retrouvé en vie réelle chez les patients atteints de PTI.

Du fait de son métabolisme hépatique (*cf.* paragraphe 1.2.6.5 Interactions médicamenteuses), l'eltrombopag est un médicament pourvoyeur d'hépatotoxicité. Il est donc nécessaire de contrôler le bilan hépatique avant l'initiation, lors de l'augmentation des doses et pendant le traitement. Une diminution de dose ou un arrêt du médicament est parfois nécessaire. De plus, une utilisation prudente sera faite chez les patients atteints d'hépatopathie.

Le risque de syndrome myéloprolifératif est attendu pharmacologiquement du fait de la présence du récepteur de la TPO sur les progéniteurs médullaires avec un rôle important dans la différenciation et la prolifération. Deux cas de progression blastique ont été observés dans un essai clinique de phase II évaluant le romiplostim dans la prise en charge de syndromes myélodysplasiques (133). De plus, une étude de disproportionnalité (134) sur la base de pharmacovigilance japonaise (équivalent de l'*Adverse Event Reporting System* de la FDA) a retrouvé un risque augmenté de notification de leucémie aigüe myéloïde associée aux AR-TPO chez les patients atteints de PTI (133). Après plus de dix ans de commercialisation et avec l'expérience des essais cliniques et des cohortes prospectives, il semble que ce risque ne soit pas confirmé en vie réelle chez les patients atteints de PTI (124).

Un risque de myélofibrose a également été évoqué devant l'observation de dépôts de réticuline au sein de la moelle osseuse des patients traités. Cependant, devant ce risque rare et réversible à l'arrêt, la réalisation de biopsie médullaire n'est pas recommandée en pratique (124).

Le risque de thromboses artérielles et veineuses a été décrit dès les essais cliniques avec le romiplostim et l'eltrombopag (117–122). Lors de l'analyse des données conjointes des 13 essais cliniques du romiplostim (653 patients exposés en médiane pendant 1,4 ans) ou des études du suivi à long terme des patients qui étaient inclus dans le groupe romiplostim des essais cliniques (291 patients exposés en médiane durant 2,1 ans) (135) et d'extension de l'eltrombopag

(EXTEND, 302 patients exposés en médiane durant 2,4 ans) (133), environ 6 % des patients ont présenté une thrombose (124). Il s'agissait majoritairement des patients présentant des facteurs de risque de thromboses (comme l'hypertension, le tabagisme, l'obésité et l'hérédité). L'incidence des thromboses variait dans ces études de 3,4 à 7,5 pour 100 patients-années : 2,0 à 2,8 pour la thrombose artérielle et 1,4 à 4,3 pour 100 patients-années pour la thrombose veineuse (124). Ce risque apparaît donc important en considérant que les patients possédant les facteurs de risque de thromboses les plus importants ou des antécédents de thromboses n'ont pas été inclus dans les essais cliniques (53,124). A noter que des thromboses ont également été observées dans la population pédiatrique (136) ainsi que dans d'autres indications des AR-TPO (137,138).

Trois méta-analyses d'essais cliniques évaluant le risque de thromboses avec les AR-TPO ont été réalisées. Deux ont été conduites par Català-Lopez *et al.* incluant toutes les indications des AR-TPO (137,138). La plus récente publiée en 2015 incluant 3026 patients a montré une augmentation du risque de thrombose avec les AR-TPO en comparaison au placebo ou prise en charge habituelle (RR : 1,81 ; IC 95% : 1,04 – 3,14, correspondant à un nombre de patients traités pour observer une thrombose de 48) (138). Cependant, le risque semblait supérieur dans les autres indications que dans le PTI (138). En 2020, Birrochi *et al.* ont également conduit une méta-analyse incluant uniquement les essais cliniques réalisés dans le PTI (inclusion de 909 patients) et ne retrouvaient aucune association significative (RR : 1,47 ; IC 95 % : 0,61 – 3,53).

Du fait du mécanisme d'action de ces médicaments entraînant une augmentation de la production plaquettaire, une corrélation entre une numération plaquettaire élevée et la survenue de thrombose était attendue. Cependant, 30 à 50% des thromboses observées dans ces études sont survenues chez des patients possédant des plaquettes basses ou normales, suggérant un mécanisme plus complexe (124). De plus, la dose et la durée d'exposition ne semblaient pas non plus associées à la survenue de thromboses (52,124)

Peu de données en vie réelle sont disponibles. Une étude observationnelle rétrospective multicentrique en France a été conduite de janvier 2009 à octobre 2015 afin de décrire les circonstances de survenue des thromboses sous AR-TPO et les facteurs de risque des patients couplant les données de pharmacovigilance (cas issus de la BNPV) et les données issues d'un

appel à observations auprès des cliniciens (139). Au total, 41 évènements thrombotiques (68 % de thromboses veineuses) survenant chez 36 patients (61 % de femmes, âge médian au diagnostic 59 ans ; 61 % de PTI primaires) ont été analysés. Trois décès ont été observés au décours immédiat de la thrombose (< 1 mois). Les données de cette série sont concordantes avec les données précédemment détaillées : le poids des facteurs de risques individuels des patients (92% des patients possédaient des facteurs de risques, 2,4 facteurs de risque par patient en médiane, notamment les antécédents de thromboses), la survenue indépendamment de la numération plaquettaire, de la dose et de la durée d'exposition aux AR-TPO. Il est également à noter une coexposition fréquente à des traitements prothrombogènes du PTI (IgIV et splénectomie, éventuel rôle des corticoïdes – voir *supra*).

Le mécanisme physiopathologique des thromboses sous AR-TPO n'est à ce jour pas totalement élucidé (124). La première hypothèse évoquée à savoir la production de plaquettes jeunes et activées (52) semble remise en question (140,124). Des études récentes ayant inclus au total 57 patients atteints de PTI traités par AR-TPO ont retrouvé : 1) une activité augmentée du principal régulateur de la fibrinolyse, l'inhibiteur de l'activateur de plasminogène-1 (PAI-1), suggérant un renforcement par les AR-TPO de l'altération de la fibrinolyse déjà identifié chez les patients atteints de PTI (141), 2) une augmentation du taux de P-sélectine soluble, marqueur d'activation plaquettaire, également augmenté chez les patients atteints de PTI (141), 3) une augmentation de l'activité procoagulante des microvésicules (les microvésicules sont issues de membranes cellulaires en cas d'activation ou d'apoptose) (142). En revanche, il n'a pas été retrouvé d'augmentation des marqueurs de l'activation endothéliale ainsi que de la formation de NET, marqueurs d'hypercoagulabilité identifiés chez les patients atteints de PTI (55). Des études complémentaires sont nécessaires.

Aucune étude populationnelle n'a mesuré le risque de thrombose veineuse et de thrombose artérielle chez les patients atteints de PTI exposés aux AR-TPO en vie réelle, en prenant en compte les facteurs de risques individuels de thromboses ainsi que les autres expositions thérapeutiques prothrombotiques.

La survenue de cataracte fait partie des effets indésirables mentionnés dans le RCP de l'eltrombopag accompagnée d'une recommandation de surveillance ophtalmologique régulière. Au cours des études précliniques, des cas de cataracte ont été observés chez la souris et chez le rat aux posologies supérieures à celles utilisées chez l'Homme (≥ 4 fois la dose maximale utilisée dans le PTI de 75 mg/jour) et après des durées longues d'exposition (après 13 semaines d'administration chez la souris et après 39 semaines chez le rat). Aucune cataracte n'a été observée chez le chien adulte après 52 semaines d'administration d'eltrombopag à 2 fois la posologie utilisée chez l'Homme dans le PTI. Au cours des essais cliniques de phase II et III, une surveillance ophtalmologique des patients a été effectuée comprenant l'évaluation des antécédents ophtalmologiques et des facteurs de risque de cataracte tels que l'utilisation chronique de corticoïdes, la présence d'un diabète, l'âge, le tabagisme (143) ainsi que la réalisation d'examen ophtalmologique complet avec évaluation de l'opacité du cristallin utilisant le protocole de gradation issue de l'étude *Age-Related Eye Disease Study* (AREDS) (144). Des examens ophtalmologiques ont été effectués au début de l'étude, pendant le traitement et 6 mois après l'arrêt du traitement pour chacun des patients. Un comité externe d'experts ophtalmologistes a évalué les événements cliniques ophtalmologiques et a statué sur la présence ou l'absence de cataracte (145). Parmi les patients inclus, 12 % étaient atteints de cataracte ou étaient aphaques ou pseudophaques avant l'inclusion. Dans l'essai clinique pivot de l'eltrombopag REPEAT d'une durée 6 mois (essai avec la durée de suivi la plus longue), 2 patients sur les 66 inclus soit 3 % des patients ont développé une cataracte (146). Au total, 7 % des patients sous placebo et 6 % des patients sous eltrombopag ont développé ou aggravé une cataracte ; 60 % de ces patients ont également été exposés aux corticoïdes. Dans l'étude d'extension de l'eltrombopag EXTEND conduite sur 302 patients avec une médiane de suivi de 2,4 ans, 28 patients soit 9,3 % des patients ont développé ou aggravé une cataracte. Parmi ces patients, 22 possédaient des facteurs de risque de cataracte (exposition aux corticoïdes, diabète et âge supérieur à 60 ans) (145).

Le risque de cataracte après exposition aux AR-TPO a été évalué dans une méta-analyse incluant les essais cliniques et des études observationnelles à 1,9 % sous AR-TPO et 2,0 % sous placebo ou standard de traitement, sans association démontrée entre exposition et survenue de

cataracte (RR : 0,85, IC 95 % CI : 0,38 - 1,92) (147). Cependant, cette méta-analyse est peu concluante quant au risque de cataracte sous eltrombopag car les études chez l'enfant ainsi qu'avec le romiplostim ont été incluses.

Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, au 30 décembre 2021, nous ne retrouvons qu'une seule observation de cataracte (sur 259 notifications d'effets indésirables avec l'eltrombopag) chez un patient de 70 ans atteint de PTI exposé à l'eltrombopag (pas d'information sur la durée d'exposition). Ce patient, en plus de son âge élevé était également diabétique et a été exposé aux corticoïdes (pas d'information sur la durée d'exposition). Dans la base mondiale de Pharmacovigilance, Vigibase (148), colligeant les observations de pharmacovigilance issues de 140 pays dans le monde et administré par le Centre Collaborateur de l'OMS (*Uppsala Monitoring Center*), nous avons retrouvé 72 cas de cataracte (sur 15 946 observations d'effets indésirables avec l'eltrombopag), majoritairement chez des femmes (60 %) et chez des patients âgés de 45 à 64 ans (34 %). Nous avons réalisé une étude de disproportionnalité sur Vigibase le 30/12/2021 montrant un signal en faveur d'une notification plus importante de cataracte sous eltrombopag en comparaison aux autres médicaments (*Reporting Odds Ratio* : ROR brut : 3,6 ; IC 95% : 2,9 - 4,6) et en comparaison au romiplostim (ROR brut : 3,4 ; IC 95 % : 1,9 - 6,1) (données non publiées).

A noter qu'une étude s'est intéressée au risque de cataracte chez les patients atteints de PTI avant l'ère des AR-TPO à partir de la base du GPRD (86). Elle ne retrouvait pas d'augmentation du risque chez les patients atteints de PTI en comparaison à la population générale après prise en compte de l'âge et du sexe.

Le mécanisme pharmacologique est à ce jour toujours inconnu.

Au total, aucune étude comparative en vie réelle n'a évalué le risque de cataracte associé à l'exposition à l'eltrombopag chez les patients atteints de PTI (124).

1.2.6.5. Interactions médicamenteuses

L'eltrombopag est un médicament substrat des cytochromes CYP1A2 et 2C8 (149). Il existe donc un risque, du moins théorique, d'interaction médicamenteuse avec les inhibiteurs de ces cytochromes (comme par exemple la fluvoxamine et la ciprofloxacine, inhibiteurs puissants

du CYP1A2). Ce risque ne semble pas se retrouver en clinique. L'eltrombopag est également un médicament inhibiteur du transporteur OATP1B1/3 et de la BCRP (transporteurs de médicaments présents au niveau de l'épithélium intestinal) (149) exposant à une majoration des concentrations des substrats de ces transporteurs par augmentation de l'absorption intestinale (comme les statines dont la rosuvastatine, substrats de l'OATP1B1) majorant le risque d'effets indésirables de ces médicaments. Une adaptation de posologie des statines doit notamment être envisagée en cas de coadministration.

1.2.7. Le rituximab

1.2.7.1. Médicaments commercialisés

Le rituximab est un anticorps monoclonal de type IgG1 chimérique murin/humain (fragment Fc humain, fragment Fab murin) obtenu par génie génétique (production par des cellules en culture). Il répond à la définition des médicaments biologiques. Différentes spécialités contenant du rituximab sont commercialisées dans le cadre de leurs AMM en hématologie et pathologies inflammatoires, constituant une révolution dans la prise en charge de ces maladies. Le MABTHERA® est commercialisé depuis 1998 (médicament biologique de référence) ainsi que deux biosimilaires (médicaments biologiques dont l'efficacité et les effets indésirables sont bioéquivalents à ceux du médicament biologique de référence), le RIXATHON® et le TRUXIMA® (150).

Le rituximab ne possède pas d'AMM pour la prise en charge des patients atteints de PTI. Depuis 2018, une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) est déployée pour l'utilisation du rituximab dans la prise en charge des patients atteints de PTI (151).

La RTU est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est favorable (152).

Le rituximab est un médicament réservé à l'usage hospitalier. Il fait partie des médicaments onéreux financés en sus de la tarification à l'activité hospitalière (T2A).

1.2.7.2. Pharmacodynamie

Après administration, le rituximab se fixe par sa région variable Fab à l'antigène de surface CD20 exprimé par une grande partie des lymphocytes B. Cette fixation entraîne une lyse des lymphocytes B par cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps, cytotoxicité dépendante du complément mais également par induction d'apoptose. Au total, le rituximab conduit à la déplétion des lymphocytes B matures circulants et tissulaires dans les premières semaines après injection, avec une déplétion soutenue pendant 6 à 9 mois chez une majorité de patients. Les concentrations médianes de cellules B circulantes reviennent à la normale après 12 mois (78).

A noter que les plasmocytes ne possèdent pas l'antigène de surface CD20 et ne sont pas affectés par le rituximab.

En plus de son activité sur les lymphocytes B, le rituximab a une action sur l'immunité cellulaire induite par les lymphocytes T (153).

1.2.7.3. Utilisation et efficacité

Le rituximab est utilisé depuis plus de 20 ans dans la prise en charge des patients atteints de PTI (154). Initialement en 2018, la RTU en France plaçait le rituximab chez les patients en échec de splénectomie ou contre-indiqués à ce geste. Depuis, l'indication du rituximab dans la RTU a été élargie aux patients atteints de PTI sévère réfractaire aux autres traitements (corticoïdes, IgIV).

Plusieurs études ont évalué l'efficacité du rituximab dans le PTI chronique (155–161). Environ 50 à 70 % des patients atteints de PTI, splénectomisés ou non, présentent une réponse initiale au rituximab dans un délai de 2 à 6 semaines. Une méta-analyse de cinq essais comparatifs randomisés a retrouvé une augmentation significative de la réponse complète chez les patients atteints de PTI recevant du rituximab par rapport au traitement standard (46,8 % contre 32,5 %, RR : 1,42, IC 95 % : 1,13 - 1,77), sans diminution des hémorragies (162).

A l'heure actuelle et bien que débattus, les critères prédictifs de réponse au rituximab semblent être le sexe féminin, l'âge jeune (< 40 ans) et une durée courte de la maladie (160,163,164).

Les rechutes sont fréquentes avec un taux de réponse de 30 à 40 % à 2 ans (158,160) et 20 à 30 % à 5 ans (156).

Une étude rétrospective française portant sur plus de 100 patients a par ailleurs montré que le schéma d'administration utilisé au cours de la polyarthrite rhumatoïde (2 injections à dose fixe de 1 g à J1 et J15) était aussi efficace et avec un profil d'effets indésirables similaire que le schéma d'administration habituellement utilisé au cours des hémopathies lymphoïdes (4 injections hebdomadaires de 375 mg/m²) (165).

1.2.7.4. Principaux effets indésirables

Le principal effet indésirable du rituximab est représenté par l'apparition de réactions immédiates ou anaphylactoïdes au cours de la perfusion pouvant survenir à la fois à la première cure ou lors des cures suivantes avec des manifestations cliniques variables allant de la survenue d'urticaire, rash, paresthésies, céphalées, bronchospasme, douleurs abdominales, hypotension, tachycardie... souvent associés à de la fièvre. Afin de limiter la survenue de ces effets indésirables, il peut être nécessaire de réduire la vitesse de perfusion ou d'associer des corticoïdes et/ou antihistaminiques. En cas de manifestation sévère, il peut être nécessaire d'arrêter la perfusion. Lors du suivi prospectif en France de 248 patients atteints de PTI et traités par rituximab entre 2010 et 2012, 49 réactions à la perfusion chez 38 patients ont été observées soit 15 % (IC 95 % : 11-20) majoritairement à la première perfusion (n=30) avec seulement 3 arrêts de perfusion du fait d'hypotension sévère (158).

Du fait de la déplétion prolongée en lymphocytes B, le risque d'infection est pharmacologiquement attendu avec ce médicament. Il s'agit majoritairement d'infection à germes encapsulés du fait du déficit de l'immunité humorale, mais des infections opportunistes ont également été décrites du fait du défaut de présentation de l'antigène par les lymphocytes B. Le rituximab

peut être également pourvoyeur d'une hypogammaglobulinémie sévère (de mécanisme mal compris, les plasmocytes n'exprimant pas CD20) ainsi qu'une neutropénie sévère, facteurs de risques supplémentaires d'infections. Il semble que chez les patients atteints de PTI traités par rituximab, ces risques soient peu fréquents voire rare (166,164). Cependant, chez les patients recevant des cures répétées de rituximab, un suivi du taux de gammaglobulines doit être envisagé (49).

La méta-analyse précédemment citée ne retrouvait pas d'augmentation du risque infectieux (162). L'étude prospective française sur 238 patients traités par rituximab et suivis pendant deux ans a montré que des infections sévères étaient survenues avec une incidence de 2/100 patients-années, avec des délais allant de 2 à 6 mois (158). Parmi les patients ayant présenté une infection, deux tiers possédaient un autre facteur de risque d'infection. Dans la cohorte FAITH, l'exposition au rituximab était associée à un risque augmenté d'hospitalisation pour infection (HR ajusté 2,46 (IC 95% : 2,19–2,76) (75).

En raison du déficit de l'immunité humorale (séroconversion dans les six mois suivant le rituximab quasi-nulle), les recommandations françaises préconisent une vaccination contre le pneumocoque, le méningocoque et *Haemophilus influenzae* au moins deux semaines avant la première perfusion de rituximab. De plus, les vaccins vivants sont contre-indiqués au cours du traitement par rituximab.

Concernant les thromboses, le RCP du rituximab mentionne uniquement la survenue d'infarctus du myocarde. A notre connaissance, il n'y a pas de données en faveur d'un risque de thrombose majoré avec le rituximab dans le PTI, que ce soit dans les essais cliniques (159,162) ou dans les études observationnelles.

1.2.7.5. Interactions médicamenteuses

Aucune interaction médicamenteuse n'est attendue avec le rituximab à l'exception déjà évoquée de la vaccination.

1.2.8. La splénectomie

Du fait de la localisation majoritairement splénique à la fois de la réponse auto-immune (activation des lymphocytes B et localisation des plasmocytes autoréactifs) ainsi que de la destruction plaquettaire, la splénectomie a été le premier traitement efficace dans la prise en charge des patients atteints de PTI chronique et réfractaire, à partir de 1916 (167).

Du fait de son caractère définitif et de ses éventuelles complications, la splénectomie est désormais réservée le plus souvent en traitement de dernière intention et il est recommandé d'attendre au moins 12 mois d'évolution avant de réaliser l'intervention (49,50). De plus, du fait de l'existence d'alternatives médicamenteuses et du risque de complications lors de la chirurgie mais également à long terme, de nombreux patients sont réticents à une chirurgie.

Le taux de réponse à 10 ans est d'environ 80 % (168). La majorité des rechutes surviennent dans les deux ans après la splénectomie.

Les facteurs prédictifs de réponse sont l'âge jeune, la sensibilité aux corticoïdes, la réalisation en deuxième ligne de traitement et l'objectivation d'une séquestration splénique des plaquettes lors de la mesure de la durée de vie isotopique des plaquettes (169).

En plus des risques au cours de l'intervention (actuellement par laparoscopie donnant moins de complications que la laparotomie historique), la réalisation d'une splénectomie expose les patients à la survenue de thromboses intra-abdominales postopératoires mais aussi à long terme et en dehors du système porte ainsi qu'à un risque infectieux.

Après splénectomie, le risque infectieux, notamment à germes encapsulés, est bien établi. Dans une étude danoise avec inclusion de 3 812 patients splénectomisés en comparaison à la population générale, le risque infectieux était fortement augmenté dans les 90 jours post-chirurgie (plus de 10 fois), puis d'environ 4 fois jusqu'à un an et de 2,5 fois ensuite (170). Chez les patients atteints de PTI, la splénectomie était associée à un risque augmenté de sepsis, à la fois précocement dans les 90 jours (HR ajusté 3,3 ; IC 95 % : 2,4 - 4,6) et tardif (HR ajusté 1,6 ; IC 95 % : 1,3 - 2,0 chez les patients sans comorbidité et 3,1 ; IC 95 % : 2,2 - 4,4 chez les patients ayant plus de deux comorbidités). La pathologie la plus redoutée est le syndrome septique post-

splénectomie conduisant au décès en 48h dans 50 à 70 % des cas. Ce risque justifie une prévention antibiotique systématique.

De plus, les recommandations françaises proposent au moins 15 jours avant le geste, une vaccination contre le pneumocoque contre l'*Haemophilus influenzae* et contre le méningocoque (surtout chez l'enfant) (45).

La rate joue un rôle important de filtre pour les plaquettes et les globules rouges sénescents. La perte de cette activité filtrante de la rate après splénectomie entraîne la circulation accrue de cellules endommagées mais également de microparticules d'origine plaquettaires et érythrocytaires qui vont persister dans la circulation sanguine, perturbant et activant ainsi l'endothélium vasculaire, ce qui entraîne une modification de l'homéostasie vasculaire et une coagulation accrue (171).

Concernant le risque de thromboses après splénectomie, nous citerons cinq études (172–176).

Au sein d'une cohorte clinique incluant 114 patients considérés comme en échec après splénectomie et suivis de 1986 à 1998, 13 patients ont présenté une thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) dont 5 patients ayant des facteurs de risque additionnels de thrombose (anticorps antiphospholipides, facteur V de Leiden, ...) (172). Une analyse comparant l'incidence observée et l'incidence attendue a été conduite en utilisant les données d'une étude populationnelle sur 25 ans aux USA (incidence de 1,2/1000 personnes par an après standardisation sur l'âge et le sexe) (177) et a retrouvé une augmentation significative du risque de thrombose veineuse chez les patients PTI splénectomisés (observé/attendu, 3,52 ; IC 95 % : 1,87-6,02), mais l'augmentation n'était pas statistiquement significative si les cinq patients présentant d'autres facteurs de risque étaient exclus (observé/attendu, 2,17 ; IC 95 % : 0,93 - 4,27). Aucun ajustement sur les autres facteurs de risque de thrombose ne semble avoir été réalisé pour ces analyses. A noter que parmi ces patients, environ 30% étaient atteints d'une ou plusieurs autres maladies auto-immunes qui elles-mêmes peuvent favoriser les thromboses (comme l'AHAI dans le cadre d'un syndrome d'Evans).

Vianelli *et al.* a conduit une étude en 2013 ayant inclus 233 patients atteints de PTI primaire splénectomisés (âge médian au diagnostic de PTI de 30,5 ans, dont 24 patients âgés de moins de 16 ans, et un âge médian à la splénectomie de 33 ans) avec au minimum 10 ans de suivi entre 1959 et 2001 dans 6 hôpitaux Européens (175). Huit pour cent des patients (âge médian 56 ans) ont présenté une thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire ; 3,5 %) ou artérielle (infarctus du myocarde et AVC ; 4,5 %, dont quatre décès avec un âge médian de 75 ans) avec un délai médian de 36 mois (min 0 max 363 mois). Les patients en échec de splénectomie présentaient une fréquence de thromboses (10,5 %) supérieurs aux patients répondeurs (6,0 %).

L'incidence cumulée des thromboses veineuses (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire identifiées à l'aide de codes diagnostiques) chez les patients splénectomisés a été mesurée à 4,3 % (*versus* 1,7 % chez les patients non splénectomisés) dans une cohorte populationnelle de plus de 9 000 patients atteints de PTI hospitalisés en Californie (exclusion des patients atteints de lupus et de leucémie lymphoïde chronique) avec un délai médian de suivi de 60 mois, dont 1 782 patients splénectomisés entre 1990 et 2009 (174). Une augmentation du risque de thrombose veineuse a été retrouvée, à la fois précocement après la chirurgie (dans les 90 jours) (HR : 5,2 ; IC 95 % : 3,2 - 8,5) et tardivement (HR 2,7 ; IC 95 % : 1,9 - 3,8) après la splénectomie. Cependant, ces analyses n'étaient pas ajustées sur les autres facteurs de risque de thrombose.

Dans l'étude de cohorte italienne de Ruggeri *et al.* ayant inclus 986 patients atteints de PTI primaire nécessitant un traitement et dont l'objectif était d'évaluer les facteurs de risque de thromboses veineuses et artérielles, 136 patients (13,7 %) ont été splénectomisés dont 11 ont présenté une thrombose. Le risque annualisé de thrombose veineuse et artérielle était de 1,1 et 1,9 pour 100 patients respectivement, soit un risque multiplié par plus de 2 en comparaison au reste de la cohorte. L'incidence annuelle globale de thrombose était de 2,9 % (IC 95 % : 1,6 - 5,4) et, 5 ans après la splénectomie, l'incidence cumulée des événements veineux et artériels était de 6,6 % et 10,2 %. Une régression de Cox multivariée a été conduite et retrouvait un HR ajusté (âge, sexe et nombre de facteurs de risque présents au diagnostic : diabète traité, hypercholestérolémie traitée, hypertension artérielle traitée, tabagisme, fibrillation auriculaire,

maladie valvulaire et maladie coronarienne) pour le risque de thrombose veineuse de 4,1 (IC 95 % 1,1 - 15,7) et de 3,2 (1,2–8,6) pour les thromboses artérielles. Au total, malgré le faible nombre d'évènements, cette étude identifiait la splénectomie comme un facteur de risque de thrombose à la fois veineuse et artérielle.

Enfin, la splénectomie était associée à un risque augmenté de thrombose veineuse, après ajustement sur les facteurs de risque habituels de thrombose (non détaillés) avec un HR de 4,01 (IC 95% CI : 1,13–14,21) ainsi qu'après utilisation d'un score de propension (comprenant le nombre de traitements) dans une étude conduite sur une cohorte clinique française rétrospective au sein du Centre National de Référence des Cytopénies auto-immunes de Créteil avec inclusion de 678 patients (16 % de thromboses) atteints de PTI primaires splénectomisés entre 1990 et 2004 en comparaison à des patients atteints de PTI primaires non splénectomisés appariés sur l'âge au diagnostic, la date de diagnostic (+/- 5 ans) et le sexe (176).

Toutes ces études sont rétrospectives et soumises à des biais notamment de mesure. Dans l'étude de Chandan *et al.*, l'objectif secondaire était de mesurer le risque d'évènements cardiovasculaires associés à la splénectomie. En comparaison aux patients non splénectomisés avant le début de l'étude, les patients PTI splénectomisés avaient un risque augmenté d'évènements cardiovasculaires (AVC, AIT, cardiopathie ischémique et insuffisance cardiaque) avec un IRR ajusté de 1,69 (IC 95 % : 1,22-2,34).

Au total, le risque de thrombose veineuse après splénectomie a été démontré dans plusieurs études majoritairement avant l'avènement des AR-TPO. Le risque de thrombose artérielle retrouvé dans deux études préliminaires doit être évalué sur une étude de plus grande ampleur, et de façon ajustée sur les autres facteurs de risque de thrombose.

1.2.9. Autres médicaments d'utilisation plus restreinte

Les médicaments d'utilisation plus restreinte, essentiellement chez des patients réfractaires aux autres traitements en deuxième ou troisième ligne, du fait de niveaux de preuve d'efficacité plus faibles seront uniquement cités (45,49,50,178) :

- La dapsone DISULONE®, sulfonamide, inhibiteur de la tétrahydrofolate réductase nécessaire à la synthèse de l'ADN. Le mécanisme supposé de son efficacité dans le PTI est lié à

une diversion phagocytaire. En effet, l'hémolyse modérée due à l'exposition à la dapsonne est à l'origine d'une phagocytose accrue des hématies par les macrophages spléniques alors « occupés » diminuant ainsi la phagocytose des plaquettes (45). Elle agirait également par un effet immunomodulateur via la régulation d'IL-8 (45).

- Le danazol DANATROL®, antigonadotrope ayant une activité androgénique et anabolisante dont les mécanismes des effets immunomodulateurs sont inconnus.

- L'hydroxychloroquine PLAQUENIL® ayant de multiples propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires (notamment l'alcalinisation du lysosome des cellules présentatrices d'antigène conduisant à une altération des fonctions de présentation).

- Les médicaments immunosuppresseurs : mycophénolate mofétil CELLCEPT®, MYFORTIC® (antimétabolite, inhibiteur enzymatique de l'inosine monophosphate déshydrogénase entraînant l'inhibition de la synthèse *de novo* des bases puriques dont les lymphocytes B et T sont dépendants), cyclosporine NEORAL® (anticalcineurine, inhibition du signal de transduction des lymphocytes T) et aziathioprine IMUREL® (antimétabolite, analogue des bases puriques), les vinca-alcaloïdes vincristine et vinblastine (médicaments antimitotiques inhibant la polymérisation de la tubuline et désorganisent le réseau microtubulaire lors de la mitose conduisant à une toxicité directe sur la prolifération des lymphocytes) et le cyclophosphamide ENDOXAN® (agent alkylant).

Parmi ces médicaments, seule l'azathioprine possède une AMM dans la prise en charge du PTI chronique.

Un essai clinique randomisé en double insu publié en septembre 2021, a évalué l'efficacité en première intention du mycophénolate mofétil associé aux corticoïdes *versus* corticoïdes seuls dans la prise en charge du PTI (inclusion de 120 patients) (179). Le mycophénolate mofétil administré en association avec des corticoïdes entraînait moins d'échecs de traitement (numération plaquettaire < 30 G/L ou instauration d'une deuxième ligne ; HR : 0,41 ; IC 95 % : 0,21 - 0,80) et une fréquence plus importante de réponse complète (numération plaquettaire > 100 G/L ; 91,5 % *versus* 61,8 %) et un délai médian pour l'obtention de la réponse complète plus

court (38 jours vs 46 jours) que les corticoïdes seuls. Toutefois, cette étude est difficile à interpréter car la durée et la dose cumulée de la corticothérapie dans chaque groupe ne sont pas connues. De plus, il n'a pas été mis en évidence de différence sur le risque de saignement et les analyses sur la qualité de vie ont montré une plus grande fatigue et une moins bonne santé physique dans le groupe mycophénolate mofétil.

1.2.10. Le fostamatinib

Le fostamatinib TAVLESSE® a obtenu une AMM européenne le 9 janvier 2020 dans l'indication du traitement du PTI chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements (180). Le fostamatinib est un médicament de la classe des inhibiteurs de protéine kinase. Il s'agit d'un promédicament métabolisé par les phosphatases alcalines intestinales. Son principal métabolite (R406) est un inhibiteur de la *spleen tyrosine kinase* (SYK) impliquée dans l'activation des récepteurs FcγR conduisant à la phagocytose des plaquettes. Il entraîne donc une diminution de la destruction des plaquettes recouvertes d'autoanticorps au niveau splénique. *In vitro*, le fostamatinib ciblait non seulement SYK mais également d'autres tyrosine kinases qui participent au métabolisme osseux (tels que VEGFR, RET).

Son efficacité a été évaluée dans le PTI à l'aide de deux essais cliniques de phase III randomisés incluant 150 patients, en échec de plusieurs lignes de traitement (trois en médiane) dont environ 30 à 40 % de patients splénectomisés. Les études ont montré une réponse stable définie comme une numération plaquettaire ≥ 50 G/L pendant 4 à 6 semaines après 14 semaines de traitement (critère de jugement principal) chez 18 % des patients sous fostamatinib et une fréquence de réponse (≥ 50 G/L dans les 12 premières semaines) de 43 % (*versus* 14 % avec le placebo), avec une réponse prolongée dans 18 % des cas (181). Dans une analyse *post-hoc* combinant les données des deux essais cliniques de phase III et de l'étude d'extension, le fostamatinib semblait plus efficace lorsqu'il était utilisé en deuxième ligne (78 % de réponse) plutôt qu'en troisième ligne ou plus (48 % de réponse) (182).

Dans ces deux études cliniques, les deux effets indésirables les plus fréquemment observés étaient la survenue de diarrhée chez 31 % des patients et d'une hypertension artérielle chez 28 % des patients sous fostamatinib (181).

Dans son avis du 16 décembre 2020 (183), la HAS indique que l'utilisation du fostamatinib TAVLESSE® peut être envisagée uniquement comme traitement de dernier recours du PTI chronique multiréfractaire résistant aux traitements de deuxième ligne (la splénectomie, les AR-TPO [switch inclus] et le rituximab selon le PNDS). Chez les patients non splénectomisés multiréfractaires aux traitements médicamenteux, le fostamatinib TAVLESSE® peut être une option lorsque la splénectomie est jugée inappropriée par les centres de référence ou de compétence. Son service médical rendu (SMR) a été jugé faible et son amélioration du service médical rendu (ASMR) de niveau V, soit absence de progrès thérapeutique. Il a été agréé aux collectivités et est commercialisé en France depuis novembre 2021.

Comme SYK est une tyrosine kinase impliquée dans les processus thrombotique, hémostatique et inflammatoire, le risque de thromboses est pharmacologiquement plausible avec ce médicament. Cooper *et al.* a conduit une analyse des données des essais cliniques de phase III et de l'étude d'extension (146 patients avec 5 ans de traitement au maximum) retrouvant une seule thrombose artérielle (AIT) soit 0,7 % des patients, et une incidence de 0,44/100 années-patients (184). Il s'agit d'un taux beaucoup plus faible que celui auquel on pourrait s'attendre chez les patients atteints de PTI. Il conviendra d'assurer une surveillance rapprochée en vraie vie de ce médicament notamment concernant le risque thrombotique.

Enfin, le principal métabolite du fostamatinib, R406, est largement métabolisé, principalement par voie d'oxydation médiée par le CYP450 3A4 et de glucuronidation par l'UDP-glucuronosyltransférase [UGT]1A9. *In vitro*, le R406 inhibe l'action du CYP3A4 et de la BCRP et est inducteur du CYP2C8. Il en résulte un risque d'interaction pharmacocinétique avec de nombreux médicaments qu'il est nécessaire de prendre en compte lors de son utilisation.

1.2.11. Associations de traitements

Malgré la diversité des thérapeutiques (médicaments et splénectomie) utilisées en deuxième et troisième ligne, une faible fraction des patients non répondeurs à ces thérapeutiques est alors considérée comme atteints d'un PTI « multiréfractaire » avec un risque hémorragique important. La prise en charge de ces patients est difficile et non codifiée et repose principalement sur les associations médicamenteuses (notamment immunosuppresseur et AR-TPO) même si ces traitements s'étaient avérés inefficaces en monothérapie (185). On sait également qu'en cas de rechute après splénectomie, des médicaments antérieurement inefficaces peuvent devenir efficaces, notamment les AR-TPO (186).

2. Résumé des inconnues et objectifs des travaux de thèse

Dans nos travaux de thèse, nous avons ciblé trois inconnues concernant les risques médicamenteux et le PTI de l'adulte, identifiées plus haut, et qui nécessitent une approche pharmacoépidémiologique pour les résoudre.

1. L'impact de l'exposition à l'eltrombopag sur la survenue de cataracte. Comme nous l'avons détaillé, la survenue de cataracte a été décrite dans les études précliniques et les essais cliniques de l'eltrombopag (145). Les patients atteints de PTI possèdent fréquemment des facteurs de risque de survenue d'opacités du cristallin comme l'âge, le diabète et l'exposition aux corticoïdes. Aucune étude populationnelle n'a été conduite afin de mesurer ce risque en prenant en compte ces autres facteurs de risque.
2. L'impact de l'exposition aux différents traitements du PTI (médicaments et splénectomie) sur le risque de thrombose veineuse et artérielle en prenant en compte le poids des facteurs de risque individuels de thrombose. La survenue de thromboses a été décrite dès les essais cliniques des AR-TPO mais aucune étude populationnelle n'a été conduite pour mesurer ce risque en vie réelle (124). Concernant les autres médicaments du PTI (corticoïdes et IgIV), le risque de thromboses n'a pas été mesuré dans le PTI. Le risque de thrombose veineuse après splénectomie a été mesuré avant l'ère des AR-TPO et le risque de thrombose artérielle est controversé (176).
3. L'impact de la vaccination antigrippale sur la survenue de PTI. En effet, une augmentation du risque de survenue de PTI suite à des infections virales, en particulier le virus de la grippe, a été décrite (13). De façon attendue, la survenue de PTI a été décrite après vaccination antigrippale (21). A ce jour, seules deux études discordantes et de faible puissance ont été conduites afin de mesurer le risque de survenue de PTI après vaccination antigrippale, ne permettant pas de conclure (33,34), alors qu'un excès de risque n'a jusque-là été clairement démontré que pour le vaccin ROR (18,24–31)

L'étude I avait pour objectif principal de mesurer le risque de cataracte associé à l'exposition à l'eltrombopag chez les patients adultes atteints de PTI primaire.

L'étude II, nommée RiFT-ITP (appel d'offre APITHEM GIRCI SO 2018), avait pour objectif principal de mesurer le risque de thrombose artérielle et veineuse chez les patients adultes atteints de PTI primaire associé aux différents facteurs de risques et en particulier aux traitements (médicaments et splénectomie) du PTI.

L'étude III avait pour objectif de mesurer le risque de survenue de PTI associé à la vaccination antigrippale.

3. Matériel utilisé

Afin de pouvoir répondre aux objectifs de ces travaux de thèse mesurant des risques rares, il était nécessaire de disposer d'une cohorte populationnelle de patients atteints de PTI contenant les expositions médicamenteuses et permettant de mesurer les événements rares. Le troisième objectif de thèse nécessitait en outre l'utilisation de témoins de population générale.

En France, seule la cohorte FAITH, cohorte des patients incidents atteints de PTI primaire depuis 2009, bâtie sur la base de données médico-administratives de l'Assurance Maladie, SNDS réunissaient l'ensemble de ces critères.

Cette cohorte a permis de répondre à de nombreuses questions fondamentales concernant l'épidémiologie du PTI et notamment son incidence (7,9), la mesure du risque infectieux (75), le risque de lupus chez les patients atteints de PTI primaire (187). Cette cohorte a permis aussi des travaux de pharmacoépidémiologie concernant l'exposition aux médicaments avant la phase chronique (188), la couverture vaccinale (189), le risque d'infection associé notamment à l'exposition aux rituximab et aux corticoïdes (75,190).

3.1. Source de données, le SNDS

3.1.1. Création du SNDS

Le SNIIR-AM ou Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie, entrepôt de données anonymisées regroupant les informations issues des remboursements effectués par l'ensemble des régimes d'Assurance Maladie (Régime Général, Mutuelle Sociale Agricole, Régime Social des Indépendants, Section Locale Mutualiste ...) pour les soins du secteur libéral (représentant 1,2 milliard de feuilles de soins par an pour l'ensemble de la population vivant en France) a été créé par la loi de financement de la Sécurité Sociale du 23 décembre 1998 (191) et mis en œuvre par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (192). L'objectif initial était de suivre les dépenses de l'Assurance maladie et d'évaluer les pratiques de soins. Le SNIIR-AM a été implémenté au fil des années avec notamment l'intégration de la base de données des prises en charge hospitalières du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) et

les données des Affections Longues Durées (ALD). La quasi-exhaustivité de la population française est couverte par le SNIIR-AM (98,8%, soit 67 millions d'individus). De ce fait, le SNIIR-AM représente la plus grande base de données reliée à des données de santé d'Europe et une des cinq plus grandes bases de données de santé dans le monde. Au fil des années, bien que non initialement créé à des fins de recherche, le SNIIR-AM a été utilisé dans divers domaines de recherche et notamment en pharmacoépidémiologie (193–196).

Un Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) a été créé à partir du SNIIR-AM, correspondant à un échantillon représentatif au 1/97^{ème} de la population protégée par l'Assurance Maladie et recensant plus de 700 000 assurés. Cet échantillon par définition ne permet pas la conduite d'études sur les maladies rares, a fortiori de mesure de risques rares dans ces populations.

La loi dite de « Modernisation de notre système de santé » de janvier 2016 a permis la création du SNDS (197) avec pour finalités : l'information sur la santé et l'offre de soins, l'évaluation des politiques de santé, l'évaluation des dépenses de santé, l'information des professionnels de santé sur leur activité, la veille et la sécurité sanitaires, la recherche, les études, l'évaluation et l'innovation en santé (192). Sont spécifiquement interdites toutes les finalités qui auraient soit pour objectif d'aboutir à prendre une décision à l'encontre d'une personne physique identifiée sur le fondement des données la concernant et figurant dans l'un de ces traitements, soit qui viseraient à :

- la promotion en direction des professionnels de santé ou des établissements des produits de santé ;
- ou l'exclusion de garanties des contrats d'assurance ou la modification de cotisations ou de primes d'assurance pour un individu ou un groupe d'individus.

Actuellement, le SNDS rassemble 3 grandes sources de données de santé à l'échelle de la population française : le SNIIR-AM, le PMSI et la Base des Causes médicales de Décès (base du CépiDC de l'INSERM) (192,198).

A terme et comme prévu dans la loi de 2016, les données relatives au handicap en provenance des Maisons Départementales des Personnes Handicapées (MDPH) ainsi que les données provenant des organismes d'assurance maladie complémentaire seront implémentées dans le SNDS.

3.1.2. Accès aux données du SNDS

Suite à la promulgation de la loi dite de « Modernisation de notre système de Santé », l'Institut National des Données de Santé (INDS) a été créé en 2017 pour devenir le guichet unique des demandes d'accès aux données du SNDS. Celui-ci est en lien direct avec le Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé (CEREES) chargé d'examiner les demandes du point de vue méthodologique, afin de fournir un avis à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) sur la cohérence entre la finalité de l'étude proposée, la méthodologie présentée et le périmètre des données auxquelles il est demandé accès. La CNIL est ensuite chargée d'assurer le respect des règles concernant la protection et l'utilisation des données ainsi que la protection de l'anonymat (conformément à la législation et à la réglementation en vigueur, articles L. 1461-1 à L. 1461-7 du code de la santé publique) (199). Après obtention de l'autorisation émanant de la CNIL, une convention permet la mise à disposition par la CNAM des données nécessaires à l'étude autorisée et leur utilisation.

La loi du 24 Juillet 2019 relative à l'organisation et la transformation du système de santé a permis la création du *Health Data Hub*, groupement d'intérêt public et désormais guichet unique d'accès aux données de santé remplaçant ainsi l'INDS (200). L'objectif est notamment l'élargissement du catalogue de données utilisables pour la recherche avec par exemple l'intégration des données tels que les motifs de consultation, les résultats d'examen biologiques, les comptes rendus de radiologie... ainsi que la mise en place d'environnement technologiques performants afin de faciliter l'utilisation des données. En juin 2020, le CEREES est remplacé par le CESREES (Comité Ethique et Scientifique pour les Recherches, les Etudes, les Evaluations dans le domaine de la Santé) avec pour mission d'évaluer les projets d'utilisation des données sur la pertinence éthique, la qualité scientifique et le caractère d'intérêt public du projet.

Le décret d'application de la loi Organisation et Transformation du Système de Santé a été publié le 29 juin 2021 (201). Il revoit les modalités de gouvernance et de fonctionnement du SNDS. En effet, le *Health Data Hub* devient coresponsable de traitement du SNDS au même titre que la CNAM. Il modifie également la composition de la liste d'organismes, d'établissements et de services bénéficiant d'accès permanent aux données du SNDS en raison des missions de service public qu'ils exercent notamment à l'INSERM, au CNRS et dans les CHU. Avec l'entrée en vigueur de ce décret, ces équipes n'auront plus besoin d'une autorisation de la CNIL pour accéder aux principales données du SNDS et le feront sous la responsabilité de leur organisme, afin d'accélérer les projets de recherche.

Enfin, pour pouvoir utiliser les données issues du SNDS, les chercheurs doivent d'abord recevoir plusieurs modules de formation dispensés par la CNAM.

Enfin, pour chaque étude autorisée, l'accès aux données du SNDS pour un chercheur accrédité (accès individuel) se fait dans un cadre d'hébergement très restrictif sur un portail dédié et sur un poste de travail respectant le référentiel de sécurité du SNDS, afin de garantir la traçabilité des accès et des traitements, la confidentialité des données et leur intégrité.

3.1.3. Données disponibles

Les données individuelles de consommation de soins de santé de ville remboursés par l'Assurance maladie de chacun des bénéficiaires sont transmises par chaque régime de sécurité sociale et stockées au niveau national au sein du *datamart* de consommation inter-régimes ou DCIR. Le DCIR est chainable au PMSI depuis 2005 et aux données du CépiDC depuis 2017.

En préambule, il est nécessaire de rappeler qu'en France, un ouvrier de droits est une personne qui a les droits de remboursement du soin et un ayant droit est une personne qui, du fait de son lien de parenté avec un assuré social, peut bénéficier du remboursement des frais médicaux par l'Assurance Maladie sous le numéro de sécurité sociale de son ouvrier de droit. Ainsi, une même personne peut avoir plusieurs ouvriers de droits (enfants affiliés à leurs deux parents, personne affiliée à son conjoint). Dans le SNDS, pour identifier un patient, nous

disposons donc de son numéro d'identification unique tout au long de la vie ou numéro d'inscription au répertoire national pour l'identification des personnes physiques (NIR) ainsi que de son numéro bénéficiaire (composé du numéro de sécurité sociale de l'ouvreur de droit suivi de l'année de naissance et du sexe du bénéficiaire) servant au remboursement de soins.

Pour protéger l'identité des patients et garantir la confidentialité des données, le NIR ainsi que le numéro d'identification du bénéficiaire sont pseudonymisés à l'aide d'un procédé cryptographique irréversible.

Les données disponibles au sein du DCIR s'articulent à partir de 3 sources de données principales (198).

- Le référentiel des bénéficiaires ayant consommé au moins un soin durant leur affiliation à un régime d'assurance maladie. Ce référentiel comprend les données sociodémographiques des bénéficiaires dont le NIR pseudonymisé et la date de naissance, le sexe, le lieu de résidence (commune et département), la date de décès et le cas échéant l'ouverture de droits à la Couverture Maladie Universelle Complémentaire (CMU-C).

- Le référentiel médicalisé dans lequel se trouvent les patients présentant une ALD ouvrant à une prise en charge à 100% pour les soins et prestations associés à cette ALD. Les pathologies à l'origine de la demande d'exonération sont codées selon la Classification Internationale des Maladies, 10^{ième} version (CIM-10). Les dates de début et de fin d'ALD sont également renseignées.

- Les tables des prestations remboursées en dehors du secteur hospitalier. Cette partie du DCIR donne l'accès à toutes les prestations remboursées par l'Assurance maladie en dehors du secteur hospitalier. On y trouve les :

- Consultations ou visites chez un médecin généraliste ou spécialiste (dates et informations sur le médecin)

- Médicaments remboursés dont le Code Identifiant de Présentation (CIP) de chaque médicament, la quantité d'unités délivrées, la date de délivrance ainsi que des informations sur le prescripteur

- Actes médicaux codé selon la Classification Commune des actes médicaux (CCAM) avec la date de réalisation de l'acte
- Actes de biologie et de radiologie
- Prestations de transport

Le PMSI regroupe les prestations de soins remboursés en séjours hospitaliers recueillis auprès des établissements hospitaliers publics et privés par l'Agence Technique de l'Information Hospitalière (ATIH) avec notamment le résumé de sortie standardisé produit après chacun des séjours hospitaliers dans le cadre de la T2A (202). Il existe plusieurs champs : MCO (courts séjours dans une unité de médecine, chirurgie ou obstétrique), SSR (moyens séjours dans une unité de soins de suite ou de réadaptation), HAD (hospitalisation à domicile), PSY (psychiatrie). Le PMSI-MCO contient les dates d'entrée et de sortie d'hospitalisation, l'identification de l'établissement de prise en charge, le diagnostic principal (DP) du séjour correspondant au « problème de santé qui a motivé l'admission du patient dans l'unité médicale », le diagnostic relié (DR) ayant « pour rôle, en association avec le DP, de rendre en compte de la prise en charge du patient » et les diagnostics associés (DAS) correspondant à des « pathologies ou symptômes coexistant avec le DP (autres affections, complication de la comorbidité principale, séquelles liées à une pathologie guérie...) » (203). Les DP, DR et DAS sont codés à l'aide de la CIM-10. Les informations relatives aux médicaments onéreux pris en charge en sus des groupes homogènes de séjour (GHS) de la T2A et les médicaments rétrocédables par les PUI des établissements hospitaliers sont également recueillis tout comme les actes réalisés en hospitalisation. A noter que les données concernant les séjours effectués dans des établissements privés figurent également dans le DCIR.

Pour nos travaux de thèse, nous avons utilisé deux extractions réalisées par la CNAM de la base de données historique du SNDS ne contenant donc pas les données du CépiDC (198).

Pour information, les données du CépiDC contiennent les circonstances et la cause initiale de décès et seules les données de décès de 2013 à 2016 (appariement indirect) sont actuellement disponibles (taux d'appariement de 83,3% des décès de l'année 2016 avec le référentiels des bénéficiaires) (204).

Les données du SNDS sont conservées pour une durée totale de 20 ans, puis archivées pour une durée de 10 ans.

Les sources de données du SNDS et son architecture ainsi que les principales tables de données sont représentées en sur les Figures 6 et 7.

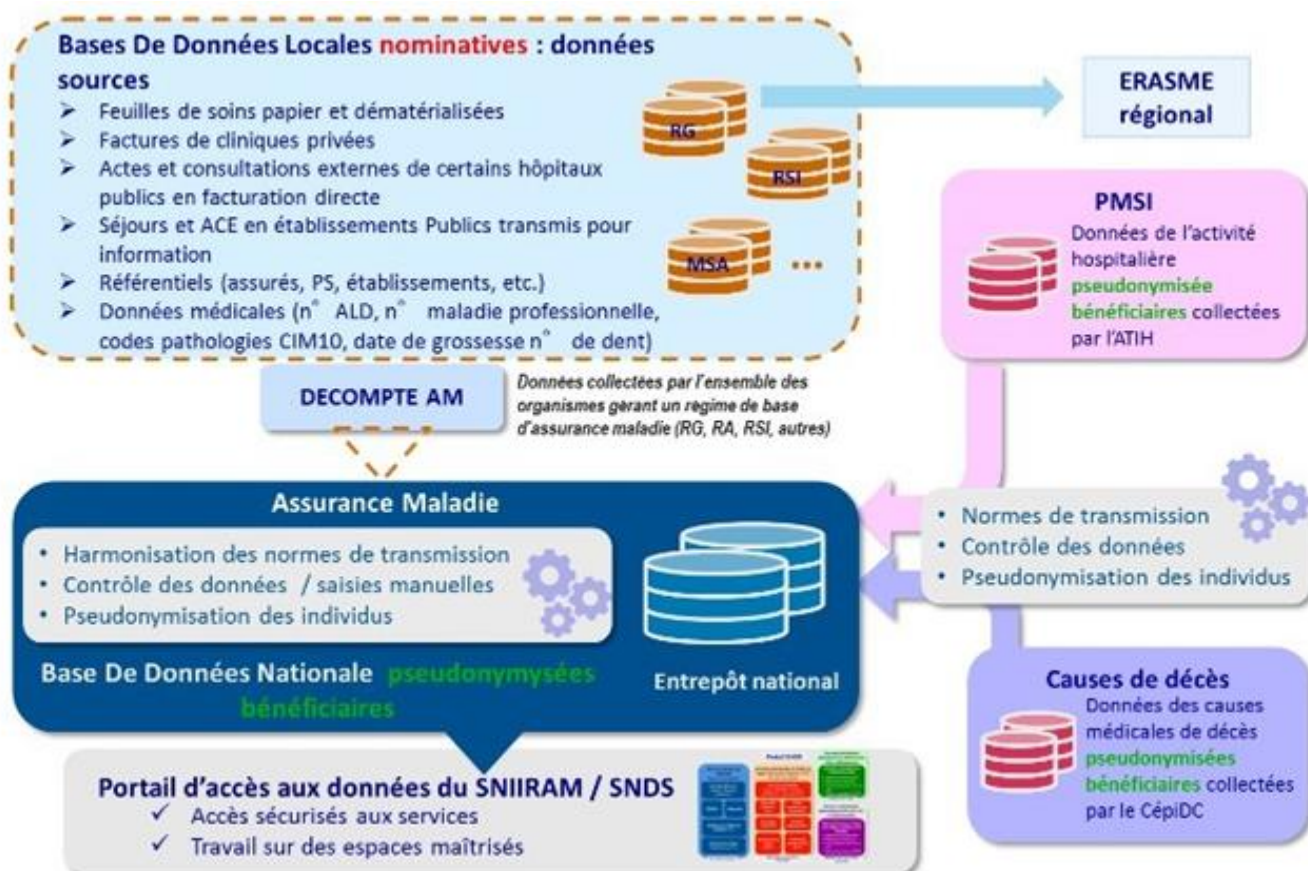


Figure 6 : Source des données du Système National des Données de Santé. Issue de la documentation technique du SNDS. Accessible à : <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Documentation-technique>.

Abréviations : ACE : acte et consultations externes ; ALD : affection longue durée ; AM : assurance maladie ; ATIH : agence technique de l'information sur l'hospitalisation ; CépiDC : centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès ; CIM-10 : classification internationale des maladies, 10^{ème} version ; MSA : mutuelle sociale agricole ; PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information ; PS : professionnels de santé ; RA : régime agricole ; RG : régime général ; RSI : régime social des indépendants ; SNDS : système national des données de santé ; SNIIRAM : système national d'information inter-régime de l'assurance maladie

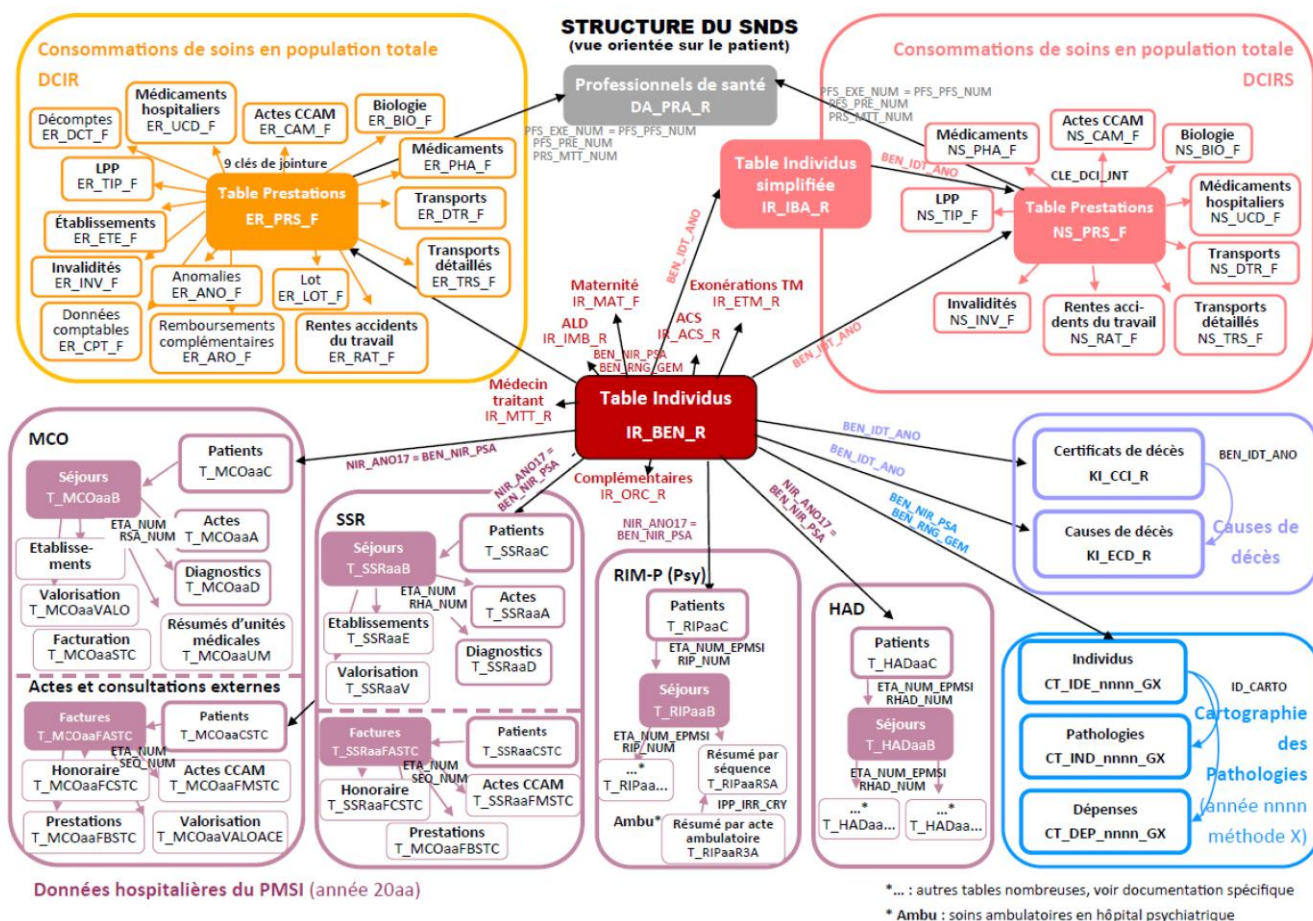


Figure 7. Schéma de la structure des données du Système National des Données de Santé. Issue des dossiers de la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques DRESS. Accessible à : https://www.casd.eu/wp/wp-content/uploads/edp-sante_dd_pour_bat1-pour_mise_en_ligne.pdf.

3.1.4. Avantages du SNDS en pharmacoépidémiologie

La principale force du SNDS est représentée par sa couverture quasi-exhaustive de la population française, soit plus de 67 millions de personnes. Comme nous l'avons déjà indiqué, le SNDS représente la plus grande base de données reliée à des données de santé d'Europe et une des cinq plus grandes bases de données reliée à la Santé dans le monde, permettant d'étudier des expositions médicamenteuses rares, des maladies rares et des évènements rares comme dans le cadre de nos travaux de thèse sur le PTI. Il s'agit donc d'une base de données avec une importante puissance statistique ce qui permet d'augmenter la probabilité d'observer des différences lorsque celles-ci existent. Cette couverture exhaustive de la population française ou

il est donc possible de constituer des cohortes à l'échelle nationale permet également de s'affranchir de certains biais de sélection qui peuvent être rencontrés dans les études observationnelles (cohortes intra-hospitalières ou monocentriques par exemple) et donc des limites en termes de représentativité des échantillons constitués et par conséquent de la transposabilité des résultats observés.

Le SNDS permet de retracer le parcours de soins en « vraie vie » des patients que ce soit en termes de parcours hospitalier mais aussi en ambulatoire et notamment de consommation de médicaments remboursés. Ces informations ne sont alors pas soumises à des biais de recueil et de mémorisation qui peuvent affecter certaines études observationnelles (recueil de l'exposition médicamenteuse par questionnaire par exemple). En effet, la transmission des données de consommation de soins remboursés est considérée comme exhaustive dans le SNDS.

Un suivi longitudinal du parcours de soins des patients et notamment de la consommation médicamenteuse est permis grâce à l'implémentation dynamique des données de chaque année. A l'exception de l'émigration, les patients ne peuvent être perdus de vue dans le SNDS et ce du fait du chainage des consommations de soins à travers un identifiant unique sur tout le territoire au fil des ans permettant de minimiser le biais d'attrition.

La présence de données démographiques (âge, sexe), de données concernant les pathologies chroniques de type ALD et de données hospitalières permet de prendre en compte certains facteurs de confusion importants dans nombre d'analyses.

Au total, le SNDS est une source de données appropriée et puissante pour mener des études de pharmacoépidémiologie permettant d'étudier le rapport bénéfices/risques des médicaments en situation réelle de soins notamment dans des maladies rares comme le PTI.

3.1.5. Limites du SNDS en pharmacoépidémiologie

La principale limite du SNDS est représentée par sa nature médico-administrative. En effet, le SNDS n'a pas été conçu initialement à but de recherche et il faut toujours garder à l'esprit qu'il s'agit d'une base de liquidation et de remboursement de soins. Certaines données utiles à la conduite d'études de pharmacoépidémiologie ne sont pas disponibles.

Le SNDS ne contient pas de données cliniques fines comme les motifs de consultation, les diagnostics de consultation, les indications des médicaments prescrits, les résultats des actes de radiologie et de biologie. L'utilisation d'algorithmes d'identification des pathologies pour la constitution de cohortes mais également pour l'identification des événements d'intérêt est donc nécessaire. Ces algorithmes d'identification s'appuient majoritairement sur la combinaison des codes diagnostiques d'ALD, de séjours hospitaliers, d'actes ainsi que le remboursement de certains médicaments considérés comme traceurs. Afin de s'assurer des performances d'identification de ces algorithmes, une validation préalable sur données cliniques est vivement recommandée. Concernant le PTI, l'algorithme utilisé a été validé sur données cliniques à l'échelle régionale avec une excellente performance (cf. paragraphe 3.2.2 Construction de la cohorte FAITH). Dans nos travaux de thèse, nous avons utilisés les codes diagnostiques de thromboses veineuses et artérielles qui ont également été validés (205–208) (cf. paragraphe 4.2.2.1 Méthodes de l'Etude II : Etude RiFT-ITP).

En 2014, le réseau REDSIAM ou Réseau pour l'utilisation des données du système national des Données de Santé a été mis en place avec pour objectif la mise au point, la validation et la diffusion d'algorithmes destinés à repérer des cas de pathologies à partir des données du SNDS.

Enfin, en 2016, un score de Charlson identifiant les comorbidités dans le SNDS en utilisant les codes diagnostiques, des traceurs médicamenteux et des actes a montré une capacité à prédire la mortalité à un an similaire à l'étude originelle de Charlson *et al.*, avec des poids de comorbidités actualisés (209–211).

Cependant et de manière générale des erreurs résiduelles d'identification et de datation des événements ne peuvent être totalement écartées en fonction du type de pathologie et peuvent alors conduire à des biais de classement.

La mise en place du *Health Data Hub* en 2016 et du décret dit SNDS en juillet 2021 a pour ambition d'élargir le catalogue des données disponibles (implémentation des données issues d'entrepôts de données hospitalières) et un chainage facilité à des cohortes cliniques afin de lever le frein à l'utilisation de ces données dans la recherche majoritairement représenté par l'absence de ces données cliniques.

Concernant les expositions médicamenteuses, l'indication des médicaments remboursés, la posologie journalière et la durée prescrite, ainsi que la prise de médicaments non remboursés et d'automédication ne sont pas renseignés. Seule la date de remboursement du médicament est présente dans la base, ne correspondant pas toujours à la date de début de prise ou d'injection (comme dans le cadre de la vaccination) et pouvant conduire à une distorsion de l'estimation de l'effet d'une exposition médicamenteuse. Cependant, de nombreuses méthodes en pharmacoépidémiologie permettent de modéliser l'exposition médicamenteuse à partir des données de remboursement (195,212), et des analyses de sensibilité permettent d'estimer le degré de distorsion de mesure éventuel (*cf.* parties Méthodes de chaque étude du travail de thèse). Enfin, l'exposition aux médicaments administrés à l'hôpital et considérés comme faisant partie du forfait hospitalier (T2A) ne peut être retracée. Ces périodes d'hospitalisation sont alors considérés comme des périodes inobservables et différentes méthodes existent également pour en tenir compte (213).

Certaines données parfois importantes ne sont pas présentes dans le SNDS à ce jour : les habitudes de vie pouvant impacter la santé comme l'alimentation, les consommations de toxiques et l'activité physique ainsi que les résultats des examens paracliniques comme les valeurs de numérations plaquettaires.

Enfin, le SNDS est une base de données complexe à utiliser. Celle-ci contient de nombreuses tables et variables pour laquelle une formation spécifique et une expertise sont nécessaires.

Ainsi, les limites du SNDS méritent d'être bien connues. Ceci afin de les prendre en compte par le choix de variables et le plan d'analyse statistique des études réalisées dans le SNDS, ou en faisant le choix d'utiliser d'autres sources de données pour répondre aux questions posées.

3.2. La cohorte FAITH

3.2.1. Aspects réglementaires

Les autorisations ont été obtenues de l'Institut des Données de Santé (n°40,03/2012) et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (n° DE-2012-076,07/2012). Par ailleurs, cette cohorte est inscrite dans le registre de *l'European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance* (n° ENCePP/SDPP/4574) et dans ClinicalTrials.gov (n° NCT03429660).

3.2.2. Construction de la cohorte

La cohorte FAITH est constituée des patients âgés de 18 ans et plus atteints de PTI incidents primaires et nécessitant des soins en France depuis 2009 (214). Celle-ci est construite après extraction des données brutes du SDNS historique par les ingénieurs de la CNAM.

Au cours de nos travaux de thèse, nous avons reçu deux extractions : une extraction couvrant la période 2009 - 2017 et une couvrant 2009 – 2018.

Nous avons fait le choix de prendre l'ensemble des régimes de sécurité sociale et non uniquement le régime général dans la construction de la cohorte FAITH. En effet, bien que la remontée des données soit considérée comme exhaustive uniquement avec le régime général (notamment concernant les ALD, les identifiants uniques et les décès), le PTI est une maladie rare et il apparaît primordial d'inclure le maximum de patients. De plus, les caractéristiques des patients peuvent différer entre le régime général et les autres régimes. Il est important de noter que le régime général représente 80 % des patients inclus dans la cohorte FAITH et 88% dans la population générale.

3.2.2.1. Identification des patients adultes incidents atteints de PTI primaire

La sélection des patients de la cohorte a été réalisée en plusieurs étapes :

- Premièrement, tous les patients ayant au moins une hospitalisation avec un code de la CIM-10 de PTI (D69.3) en diagnostic principal et/ou une ALD à partir du 01/01/2009 ont été

extraits. Ces codes diagnostiques ont une valeur prédictive positive de 97,8 % (IC 95 % 94,4 - 99,1) et une sensibilité de 81,3 % (IC 95%: 57,0-93,4 %) selon une étude de validation sur données cliniques menée au CHU de Toulouse (215).

- Deuxièmement, les patients hospitalisés avec un code diagnostique (DP, DR, DAS) D69.0, D69.1, D69.2 ou D69.8 entre la date de début d'extraction et les 6 mois suivant le premier codage D69.3 ont été exclus car correspondant à d'autres diagnostics que le PTI (Tableau 1). Les patients hospitalisés avec un code diagnostique (DP, DR, DAS) D69, D69.4, D69.5, D69.6 et D69.9 n'ont pas été exclus (codes non exclusifs).

Tableau 1. Codes D69 de la classification internationale des maladies, version 10 (CIM-10).

Code CIM-10	Diagnostic
D69	Purpura et autres affections hémorragiques
D69.0	Purpura allergique
D69.1	Modifications qualitatives des plaquettes
D69.2	Autres purpuras
D69.3	Purpura thrombopénique idiopathique
D69.4	Autres thrombopénies primaires
D69.5	Thrombopénie secondaire
D69.6	Thrombopénie, sans précision
D69.8	Autres affections hémorragiques précisées : fragilité capillaire (héréditaire), pseudohémophilie vasculaire
D69.9	Affection hémorragique, sans précision

Abréviation : CIM-10 : Classification internationale des maladies, version 10.

- Troisièmement, la date de diagnostic du PTI était définie comme :
 - la date de première délivrance de médicaments du PTI en ambulatoire (corticoïdes systémiques, dapsons, danazol, AR-TPO, aziathioprine, ciclosporine, mycophénolate (216)) si au moins 3 délivrances ont eu lieu dans les 6 mois avant la date de début de l'ALD ou avant la première hospitalisation avec un codage de PTI. Les médicaments étaient identifiés au sein des délivrances des médicaments dans le DCIR à l'aide de leur code CIP couplé à la classification Anatomique Thérapeutique et Chimique ATC à l'aide d'un référentiel de correspondance (Tableau 2).

Tableau 2. Médicaments utilisés dans le traitement des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique selon la classification Anatomique Thérapeutique et Chimique (ATC).

Dénomination Commune Internationale	Code ATC
Bétaméthasone	H02AB01
Dexaméthasone	H02AB02
Méthylprednisolone	H02AB04
Prednisone	H02AB07
Prednisolone	H02AB06
Immunoglobulines humaines polyvalentes	J06BA02
Dapsone	J04BA02
Danazol	G03XA01
Romiplostim	B02BX04
Eltrombopag	B02BX05
Azathioprine	L04AX01
Ciclosporine	L04AD01
Mycophénolate	L04AA06
Rituximab	L01XC02

Abréviation : ATC : Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique.

- En l'absence de telles délivrances, la date de diagnostic était définie par la première hospitalisation ou la date de début de l'ALD avec un code de PTI.

- Quatrièmement, la cohorte était ensuite restreinte aux patients incidents. Les patients ayant une date de diagnostic antérieure au 01/07/2009 ont été exclus car il est impossible de vérifier l'absence de délivrance de médicaments du PTI dans les 6 mois précédents. Les patients dont la date de diagnostic était postérieure au 30/06 de l'année de fin de suivi de l'extraction ont également été exclus car il est impossible de vérifier les codes diagnostiques des hospitalisations dans les 6 mois suivants. L'étude EVALITIS (Etude de Validation de l'ALgorithme d'Identification des Thrombopénies Immunologiques dans le SNIIR-AM) avec retour au dossier clinique dans la région Midi-Pyrénées a permis l'évaluation des performances de l'algorithme utilisé pour l'identification des cas de PTI incidents. Cette étude a retrouvé une excellente VPP pour l'identification des patients atteints de PTI de 95,8 % (IC 95 % : 92,8 - 98,8), de 79,5 % (IC 95 % : 71,9 – 86,9) pour l'identification de la date exacte de diagnostic et de 75,9% (IC 95 % : 68,0 - 83,8) pour l'identification de la date exacte des premiers symptômes chez les patients adultes (217). Le délai médian

entre la date de diagnostic estimé par l'algorithme et la date de diagnostic était de 0 jour (Q1 - Q3 : 0 - 15 jours), il était de 3 jours (Q1 - Q3 : 0 - 20 jours) pour la date de début des symptômes.

- Cinquièmement, les patients atteints de PTI secondaires sont exclus. Ces patients sont définis comme des patients ayant un code diagnostique d'ALD et/ou d'hospitalisation pour une pathologie associée au PTI et connue pour être une cause de PTI secondaire (Tableau 3).

Tableau 3 : Causes de purpura thrombopénique immunologique secondaire selon la classification internationale des maladies, version 10 (CIM-10).

Causes de PTI secondaires	Codes CIM-10
Hémopathies malignes	C77, C81-C96
Lymphomes	C77, C81-C86
Leucémie lymphoïde chronique B	C91.1
Myélome multiple et tumeurs malignes à plasmocytes	C90
Maladie de Waldenström	C88.0
Syndromes myélodysplasiques	D46
Syndrome des anticorps 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 par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	B20-B24
Connectivites	M32-M35.1
Lupus systémique	M32
Sclérose systémique	M34
Myosite auto-immune	M33
Syndrome de Gougerot-Sjögren	M35.0
Connectivite mixte	M35.1
Polyarthrite rhumatoïde	M05, M06.3, M06.2-M06.3, M06.8, D06.9
Sarcoïdose	D86
Déficit immunitaire primitif	D80-D84

Abréviations : CIM-10 : Classification internationale des maladies, version 10 ; PTI : purpura thrombopénique immunologique.

Il n'existe pas de consensus pour définir temporellement l'association entre la survenue de la cause de PTI secondaire et le diagnostic de PTI et la définition varie en fonction des études. Dans la cohorte FAITH, les causes de PTI secondaires ont été recherchés dans l'année précédant le diagnostic de PTI uniquement afin notamment de ne pas exclure à tort des patients présentant une hémopathie maligne diagnostiquée plusieurs années avant le diagnostic de PTI

et qui serait alors guérie. De plus, en pratique clinique, un PTI peut être secondaire à une autre affection alors même que cette dernière n'est pas encore diagnostiquée ; c'est le cas pour une hémopathie maligne encore asymptomatique au moment du diagnostic du PTI et le clinicien considèrera alors le PTI comme primaire jusqu'au diagnostic d'hémopathie maligne. Ainsi, et afin de ne pas introduire de biais de classement et de temps immortel dans nos études dont le suivi de patients débutait au diagnostic de PTI, la recherche des causes de PTI secondaire s'est arrêtée au moment du diagnostic de PTI.

Enfin, le syndrome d'Evans définie comme une association simultanée ou décalée dans le temps d'une AHAI et d'un PTI (68) n'est pas considéré comme une cause de PTI secondaire dans la cohorte FAITH. Les patients atteints de syndrome d'Evans durant la période d'étude ont été identifiés à l'aide du code diagnostique d'AHAI de la CIM-10 soit le D59.1 (VPP du code 90,0 %, IC 95 % : 79,5 % – 96,2 %) (218).

- La dernière étape consistait à restreindre la population de la cohorte FAITH aux patients adultes *i.e.* les patients âgés de 18 ans et plus au moment de la date de diagnostic du PTI.

Le diagramme de flux de la sélection des patients est présenté en Annexe II.

3.2.2.2. Définition de la gravité au diagnostic

Un PTI grave au diagnostic a été défini par la présence de symptômes hémorragiques majeurs (saignements intracrâniens ou gastro-intestinaux) identifiés en utilisant les codes diagnostiques de la première hospitalisation du patient lorsque celle-ci correspondait à la date de diagnostic du PTI (Tableau 4).

Tableau 4 : Symptômes hémorragiques majeurs selon la classification internationale des maladies, version 10 (CIM-10).

Saignements	Codes CIM-10
Intracrâniens	I60.0, I60.1, I60.2, I60.3, I60.4, I60.5, I60.6, I60.7, I60.8, I60.9, I61.0, I61.1, I61.2, I61.3, I61.4, I61.5, I61.6, I61.8, I61.9, I62.0, I62.1, S06.4, I62.9, S06.5, S06.6
Gastro-intestinaux	R04.1, K29.0, K62.5, K92.2, R04.1 I85.0, I98.3, K25.0, K26.0, K27.0, K28.0

Abréviation : CIM-10 : classification internationale des maladies, 10^{ième} version.

3.2.2.3. Définition de la persistance ou de la chronicité

L'évolution persistante ou chronique a été définie par l'attribution d'une ALD avec un code de PTI, ou deux codes diagnostiques de PTI au cours de deux hospitalisations au moins à trois mois d'intervalle, ou l'exposition continue pendant au moins 3 mois aux médicaments du PTI (ou réalisation de splénectomie identifiée à l'aide des codes de la CCAM FFFA001 et FFFC001 ou exposition au rituximab).

3.2.2.4. Identification des comorbidités au diagnostic

Le score de comorbidités de Charlson a été calculé pour chacun des patients de la cohorte à l'aide de l'algorithme établi par Bannay *et al.* (210). Les codes diagnostiques hospitaliers, les ALD, l'exposition aux médicaments traceurs et les actes correspondant aux comorbidités d'intérêt ont été recherchés dans l'année précédant le diagnostic de PTI à l'exception des antécédents de cancer dans les 5 ans précédant le diagnostic (voir Annexe IV, *Supplementary Appendix*, Tableau S4). La présence d'un diabète, de pathologies cardiovasculaires, d'insuffisance rénale chronique, d'insuffisance hépatique et de cancer identifiés à l'aide de l'algorithme de Bannay *et al.* a été décrite pour les patients de la cohorte FAITH.

3.2.2.5. Appariement

Chaque patient de la cohorte a été apparié sur le sexe, l'année de naissance, le régime d'affiliation ainsi que le département de résidence à quatre témoins de population générale issus du référentiel des bénéficiaires. Cet appariement a été réalisé par les ingénieurs de la CNAM.

3.2.3. Description de la population des patients inclus dans la cohorte FAITH

Au total, 9885 patients atteints de PTI primaires incidents entre Juillet 2009 et Juin 2018 ont été inclus avec un suivi médian des patients de 58,7 mois (Q1–Q3 : 31,0 – 85,2). Parmi ces patients, 86 % ont été sélectionnés à l'aide d'un code de diagnostic hospitalier. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau 5. La médiane d'âge des patients était de 62 ans (Q1 – Q3 : 40 – 76 ans) et 45 % des patients étaient des hommes. Au diagnostic,

3,8 % des patients présentaient des saignements graves. Deux tiers des patients ont eu une évolution persistante ou chronique de la maladie. Environ 10 % des patients présentaient un diabète et une maladie cardiovasculaire, 6 % un cancer et 7 % avaient un score de comorbidités de Charlson ≥ 3 .

Dans la cohorte FAITH, 1666 patients (16,9 %) étaient exposés aux AR-TPO au moins une fois, 1 177 (11,9 %) à l'eltrombopag, 1 020 au romiplostim (10,3) 217 (22,4 %) au rituximab et 913 (9,2 %) étaient splénectomisés au cours du suivi.

Enfin, 17,4 % (n=1175) des patients sont décédés au cours du suivi.

Au total, les caractéristiques des patients inclus dans la population de l'étude sont compatibles avec l'épidémiologie connue du PTI (113).

Tableau 5. Caractéristiques des patients adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique inclus dans la cohorte FAITH de Juillet 2009 à Juin 2018 (n=9 885).

Caractéristiques	Patients adultes atteints de PTI primaire incident entre Juillet 2009 et Juin 2018 N=9885
Age médian, Q1-Q3, années	62,0 (40,0-76,0)
Groupes d'âge (années)	
18-39, n (%)	2399 (24,3)
40-59, n (%)	2206 (22,3)
60-74, n (%)	2502 (25,3)
≥75, n (%)	2778 (28,1)
Sexe masculin, n (%)	4454 (45,1)
Sévérité du PTI au diagnostic, n (%)	371 (3,8)
Saignements gastro-intestinaux, n (%)	239 (2,4)
Saignements intracrâniens, n (%)	132 (1,3)
Suivi, mois, médiane (Q1-Q3)	58,7 (31,0 – 85,2)
Passage à la persistance ou à la chronicité, n (%)	7608 (77,0)
Comorbidités	
Diabète, n (%)	1102 (11,2)
Pathologies cardiovasculaires, n (%)	1242 (12,6)
Insuffisance rénale chronique, n (%)	354 (3,6)
Insuffisance hépatique, n (%)	267 (2,7)
Cancer, n (%)	658 (6,7)
Score de comorbidités de Charlson	
0, n (%)	7150 (72,3)
1-2, n (%)	2041 (20,6)
≥3, n (%)	694 (7,0)
Exposition aux médicaments du PTI au cours du suivi	
Corticoïdes, n (%)	8134 (82,3)
IgIV, n (%)	5101 (51,6)
AR-TPO, n (%)	1666 (16,9)
Eltrombopag, n (%)	1177 (11,9)
Romiplostim, n (%)	1020 (10,3)
Rituximab, n (%)	2217 (22,4)
Dapsone, n (%)	964 (9,8)
Danazol, n (%)	375 (3,8)
Immunosuppresseurs, n (%)	333 (3,4)
Splénectomie au cours du suivi, n (%)	913 (9,2)
Décès, n (%)	1715 (17,4)

Abréviations : AR-TPO : agonistes des récepteurs à la thrombopoïétine, IgIV : immunoglobulines intraveineuses, PTI : purpura thrombopénique immunologique.

4. Travaux de thèse

4.1. Etude I : Exposition à l'eltrombopag et risque de cataracte

4.1.1. Objectif

L'objectif de l'étude était de mesurer le risque de survenue de cataracte associé à l'exposition à l'eltrombopag chez des patients atteints de PTI primaire en vraie vie et à l'échelle populationnelle.

4.1.2. Méthodes

Population de l'étude

Cette étude a été conduite sur la cohorte FAITH avec inclusion des patients atteints de PTI primaire incident dont le diagnostic a eu lieu entre juin 2010 (date de commercialisation de l'eltrombopag en France) et juin 2017.

Schéma de l'étude

Il s'agissait d'une étude cas-témoin nichée dans la cohorte FAITH.

Définition de l'événement

L'événement était défini par la réalisation d'une chirurgie de cataracte. La chirurgie de cataracte a été recherchée à l'aide de codes spécifiques de la CCAM (BFGA002, BFGA003, BFGA004, BFGA006, BFGA008, BFGA009, BFGA010, BFGA011) au sein des procédures hospitalières ou ambulatoires (*cf.* Annexe II. *Supplementary Appendix*, Tableau S1).

Définition des cas et des témoins

Les cas étaient les patients ayant eu une chirurgie de cataracte après le diagnostic de PTI. La date index était la date de la chirurgie.

Jusqu'à 5 témoins (patients atteints de PTI n'ayant pas eu de chirurgie de cataracte durant la période d'étude) par cas ont été appariés sur l'âge (± 1 an), le sexe et assortis sur la durée de la maladie.

Définition de l'exposition

L'exposition à l'eltrombopag a été recherchée parmi les délivrances de ville à l'aide du code ATC B02BX05.

Afin d'investiguer un éventuel effet-dose de l'exposition à l'eltrombopag sur la survenue de cataracte, l'exposition cumulée à l'eltrombopag a été prise en compte et définie comme le nombre de Doses Définies Journalières (DDJ) délivrées entre la date de diagnostic du PTI et la date index. La DDJ est une unité de mesure internationalement reconnue et établie sur l'idée de représenter la dose moyenne journalière d'un médicament dans son indication principale pour un adulte de 70 kilogrammes. Elle est définie pour chaque principe actif par le *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Pour l'eltrombopag, la DDJ est de 50 mg/jour (219).

Covariables

L'exposition aux corticoïdes, à la fois facteur de risque de cataracte bien établi et liée à l'exposition à l'eltrombopag chez les patients atteints de PTI, est un facteur de confusion dans l'évaluation du lien entre exposition à l'eltrombopag et survenue de cataracte. L'exposition aux corticoïdes a été recherchée au sein des délivrances en ville à l'aide du code ATC H02AB. Du fait de l'existence d'une relation entre l'exposition cumulée aux corticoïdes et l'apparition d'opacité du cristallin, l'exposition cumulée a été calculée en équivalent mg de prednisone délivrée en ville entre la date de diagnostic du PTI et la date index et a été catégorisée par quartiles.

Le diabète, facteur de risque de cataracte, a été recherché dans l'année précédant le diagnostic de PTI (*cf.* paragraphe 3.2.2.4 Identification des comorbidités au diagnostic).

Les facteurs de risques ophtalmologiques de cataracte ont été définis par les experts cliniciens ophtalmologistes du CHU de Toulouse. Il s'agissait notamment des antécédents de traumatisme du globe oculaire, de chirurgie oculaire comme la chirurgie vitréenne, et la présence d'un glaucome. Les codes de procédures hospitalières et ambulatoires ainsi que les codes diagnostiques hospitaliers correspondant sont détaillés dans l'Annexe II. *Supplementary Appendix*, Tableaux S2 et S3.

Analyses statistiques

L'incidence de la chirurgie de cataracte dans la cohorte FAITH et parmi les patients exposés à l'eltrombopag a été calculée assortie de son IC 95 %.

Deux analyses comparatives ont été effectuées : une analyse exposés *versus* non-exposés (*ever exposed versus never exposed*) et une analyse en tenant compte de l'exposition cumulée à l'eltrombopag avec 3 niveaux d'exposition : non-exposition, de 1 à 364 DDJ et ≥ 365 DDJ.

Comme la survenue d'une cataracte est un processus long, que la chirurgie survient généralement à distance de l'apparition d'une cataracte et que la fonction de risque avec l'eltrombopag est inconnue, une analyse de sensibilité a été conduite en excluant les cas et leurs témoins dont le délai entre la date de diagnostic de PTI et la date index était inférieur à 6 mois.

Pour chacune des deux définitions de l'exposition, une régression logistique conditionnelle univariée a été effectuée puis une régression logistique multivariable incluant les facteurs d'ajustement : la dose cumulée de corticoïdes catégorisée par quartiles, les facteurs de risques ophtalmologiques de cataracte et la présence de diabète.

4.1.3. Résultats

Analyses descriptives

Dans la cohorte FAITH de juin 2010 à juin 2017, 8464 patients adultes ont été inclus. Les caractéristiques des patients sont décrites dans le Tableau 6. Au sein de la cohorte, 1089 patients (12,8 %) étaient exposés au moins une fois à l'eltrombopag au cours du suivi dont 365 (4,3 %) avec une exposition cumulée ≥ 365 DDJ. Au total, 573 patients (6,8 %) ont eu une chirurgie de cataracte.

Tableau 6. Caractéristiques des patients adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique primaire inclus dans la cohorte FAITH entre Juin 2010 et Juin 2017.

Caractéristiques	N=8464
Sexe féminin, n (%)	4661 (55,1)
Age médian (Q1-Q3) au diagnostic de PTI, années	62,0 (40,0-77,0)
Saignements graves au diagnostic de PTI, n (%)	211 (2,5)
Passage à la persistance ou à la chronicité, n (%)	6458 (76,3)
Suivi	
Total (patient-années)	31 448
Moyenne (patient-années)	3,7
Exposition aux médicaments du PTI au cours du suivi	
Corticoïdes, n (%)	6955 (82,2)
Immunoglobuline, n (%)	4507 (53,3)
Romiplostim, n (%)	766 (9,1)
Eltrombopag, n (%)	1089 (12,9)
Rituximab, n (%)	1842 (21,8)
Exposition à l'eltrombopag au cours du suivi	
Non exposés, n (%)	7375 (87,1)
Exposés, n (%)	1089 (12,9)
1 – 364 DDJ, n (%)	780 (9,2)
≥365 DDJ, n (%)	309 (3,7)
365 - 729 DDJ, n (%)	171 (2,0)
730 – 1094 DDJ, n (%)	65 (0,8)
≥1095 DDJ, n (%)	73 (0,9)
Exposition cumulée, médiane (Q1 –Q3), DDJ	168 (70 – 413)
Chirurgie de cataracte, n (%)	573 (6,8)
Diabète, n (%)	1589 (18,8)
Facteurs de risque ophtalmologiques de cataracte, n (%)	273 (3,2)

Abréviations : DDJ : dose définie journalière ; PTI : purpura thrombopénique immunologique.

Au total, l'incidence de la chirurgie de cataracte au sein de la cohorte FAITH était de 1,91 (IC 95 % : 1,76 – 2,07) / 100 patients-années ; elle était de 1,51 (IC 95 % : 1,17 – 1,96) / 100 patients-années chez les patients exposés à l'eltrombopag.

Les 573 cas ont été appariés à 2638 témoins. Les caractéristiques des cas et des témoins sont décrites dans le Tableau 7. Il s'agissait d'environ 50 % de femmes avec un âge médian de 75 ans. Le délai médian entre le diagnostic de PTI et la chirurgie de cataracte était de 24,8 mois (Q1 – Q3 : 12,6 - 42,4). Environ 25 % des cas et des témoins étaient atteints de diabète, 6 % des cas et 3 % des témoins avaient des facteurs de risques ophtalmologiques de cataracte. Concernant l'exposition à l'eltrombopag, 57 cas (9,9 %) et 285 témoins (10,8 %) avaient reçu au moins une délivrance. Parmi les cas, 14 patients (2,4 %) avaient une dose cumulée ≥ 365 DDJ contre 64 (2,4 %) parmi les témoins. Concernant l'exposition aux corticoïdes, 84 % des cas avaient reçu au moins une délivrance avec une dose cumulée médiane de 2800 mg (Q1-Q3 : 800-5900) contre 75 % des témoins avec une dose cumulée médiane de 2150 mg (Q1-Q3 : 150-4970 mg).

Tableau 7 : Caractéristiques des cas et des témoins inclus pour l'analyse de l'association entre exposition à l'eltrombopag et la survenue d'une chirurgie de cataracte.

Caractéristiques	Cas N=573	Témoins N=2638
Sexe féminin, n (%)	295 (51,5)	1310 (49,7)
Age au diagnostic de PTI		
Médiane (Q1-Q3), années	75,0 (68,0-80,0)	74,0 (67,0-81,0)
Par groupes		
< 60 ans, n (%)	39 (6,8)	195 (7,4)
60 – 79 ans, n (%)	369 (64,4)	1660 (62,9)
≥ 80 ans, n (%)	165 (28,8)	783 (29,7)
Délai entre le diagnostic de PTI et la date index, médiane (Q1-Q3), mois	24,8 (12,6 – 42,4)	23,6 (12,2-40,8)
Saignements graves entre le diagnostic de PTI et la date index, n (%)	14 (2,4)	52 (2,0)
Diabète, n (%)	147 (25,7)	656 (24,9)
Facteurs de risques ophtalmologiques de cataracte, n (%)	30 (5,2)	79 (3,0)
Exposition à l'eltrombopag		
Non exposés, n (%)	516 (90,1)	2353 (89,2)
Exposés, n (%)	57 (9,9)	285 (10,8)
1 – 364 DDJ, n (%)	43 (7,5)	221 (8,4)
≥ 365 DDJ, n (%)	14 (2,4)	64 (2,4)
Exposition aux corticoïdes		
Non exposés, n (%)	93 (16,2)	633 (24,0)
Exposés, n (%)	480 (83,8)	2005 (76,0)
Exposition cumulée, mg équivalent de prednisone		
Médiane (Q1 – Q3)	2800 (800–5900)	2150 (150-4970)

Abréviations : DDJ : dose définie journalière ; PTI : purpura thrombopénique immunologique.

Analyses comparatives

Les résultats des analyses comparatives sont détaillés dans les tableaux ci-dessous.

Aucune association statistiquement significative entre l'exposition à l'eltrombopag et la chirurgie de cataracte n'a été mise en évidence.

Tableau 8. Association entre la chirurgie de cataracte et l'exposition à l'eltrombopag chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique primaire. Analyse principale.

Catégories d'exposition	Cas N=573	Témoins N=2,638	OR brut [IC 95%]	OR ajusté ¹ [IC 95%]
Exposition à l'eltrombopag				
Non exposés	516	2 353	1 [référence]	1 [référence]
Exposés	57	285	0,88 [0,65 – 1,19]	0,82 [0,60 – 1,11]
Exposition cumulée à l'eltrombopag				
Non exposés	516	2 353	1 [référence]	1 [référence]
1 – 364 DDJ	43	221	0,87 [0,62 – 1,23]	0,80 [0,57 – 1,14]
≥ 365 DDJ	14	64	0,91 [0,50 – 1,63]	0,86 [0,47 – 1,55]

Abréviations : DDJ : dose définie journalière ; IC : intervalle de confiance ; OR : *odds ratio* ; PTI : purpura thrombopénique immunologique.

¹ Ajustement sur la présence d'un diabète, l'exposition cumulée aux corticoïdes en équivalent mg de prednisone catégorisée par quartiles (< 400 mg, 400-2299 mg, 2350-5199 mg, ≥ 5200 mg) et la présence de facteurs de risques ophtalmologiques de cataracte.

Tableau 9. Association entre la chirurgie de cataracte et l'exposition à l'eltrombopag chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique primaire. Analyse de sensibilité chez les patients ayant au moins 6 mois entre le diagnostic de purpura thrombopénique immunologique et la date index.

Catégories d'exposition	Cas N=504	Témoins N = 2 494	OR brut [IC 95%]	OR ajusté ¹ [IC 95%]
Exposition à l'eltrombopag				
Non exposés	450	2 231	1 [référence]	1 [référence]
Exposés	57	263	0,96 [0,70 – 1,30]	0,89 [0,65 – 1,21]
Exposition cumulée à l'eltrombopag				
Non exposé	450	2 231	1 [référence]	1 [référence]
1 – 364 DDJ	43	199	0,97 [0,69 – 1,37]	0,89 [0,63 – 1,27]
≥ 365 DDJ	14	64	0,91 [0,51 – 1,65]	0,87 [0,48 – 1,57]

Abréviations : DDJ : dose définie journalière ; IC : intervalle de confiance ; OR : *odds ratio* ; PTI : purpura thrombopénique immunologique.

¹ Ajustement sur la présence d'un diabète, l'exposition cumulée aux corticoïdes en équivalent mg de prednisone catégorisée par quartiles (< 400 mg, 400-2299 mg, 2350-5199 mg, ≥ 5200 mg) et la présence de facteurs de risques ophtalmologiques de cataracte.

4.1.4. Discussion

Ce que cette étude apporte

Cette étude ne retrouve aucune association entre l'exposition à l'eltrombopag et la chirurgie de cataracte chez les patients atteints de PTI primaires en France en prenant en compte l'âge, le sexe, la durée du PTI, la présence de diabète, l'exposition cumulée aux corticoïdes et la présence de facteurs de risque ophtalmologiques de cataracte. Il s'agit de la première étude populationnelle et en vie réelle évaluant ce risque médicamenteux.

Limites

Définition de l'évènement

L'évènement d'intérêt était la chirurgie de cataracte. Cette définition sous-estime l'incidence réelle des cataractes chez les patients atteints de PTI. Une cataracte sans chirurgie a pu survenir chez les patients témoins.

L'apparition d'une opacité du cristallin est un processus lent, insidieux et continu. En pratique clinique, il est impossible de dater le début d'une cataracte et la chirurgie de cataracte survient souvent à distance lors de l'altération de la qualité de vie. Au total, la définition de l'évènement par l'identification des chirurgies de cataracte est donc un choix pragmatique représentant une altération de la qualité de vie des patients et présentant, de plus, l'avantage d'être exhaustivement renseignée dans le SNDS. Du fait de ce temps de latence de survenue d'une cataracte, nous avons conduit une analyse de sensibilité en excluant les patients dont la chirurgie de cataracte a eu lieu dans les 6 mois après le diagnostic de PTI. Les résultats étaient similaires.

Enfin, il était impossible de distinguer les cataractes *de novo* des aggravations de cataractes déjà présentes à l'inclusion.

Définition de l'exposition

Lors de l'utilisation de bases de données médico-administratives comme le SNDS, l'exposition médicamenteuse est définie par la dispensation des médicaments. La dispensation ne signifie pas prise effective par le patient et n'est donc pas synonyme *stricto sensu* d'exposition.

Cependant, cette limite apparaît minime chez les patients atteints de PTI nécessitant un traitement de deuxième ligne comme les AR-TPO, du fait de la gravité de la maladie.

Les délivrances d'eltrombopag en hospitalisation ne sont pas renseignées dans le SNDS (médicament inclus dans les GHS, périodes inobservables). Cependant, il semble rare en pratique que l'eltrombopag, en cas d'initiation durant une hospitalisation, ne soit pas prescrit à la sortie d'hospitalisation et ne soit donc pas délivré en officine de ville. Les périodes inobservables conduisent à une sous-estimation de l'exposition cumulée à l'eltrombopag à la fois chez les cas et les témoins (non différentielle) mais probablement minime du fait d'hospitalisations généralement courtes.

Dans la cohorte FAITH, peu de patients présentaient des durées longues d'exposition à l'eltrombopag. Nous ne pouvons exclure un risque augmenté de cataracte avec des expositions cumulées plus importantes d'eltrombopag.

Biais de confusion

La consommation d'alcool, de tabac, l'exposition solaire ainsi que les antécédents familiaux de cataracte, facteurs de risque connus de survenue de cataracte ne sont pas renseignés dans le SNDS. Cependant, nous supposons qu'il ne s'agit pas de facteurs de confusion importants car il est peu probable que ces facteurs influencent la prescription d'eltrombopag.

Biais d'indication

Un biais d'indication peut être évoqué si l'on considère que l'eltrombopag a été prescrit aux patients présentant un PTI plus sévère et que la chirurgie aurait pu être retardée en raison du risque d'hémorragie. Cependant, la chirurgie de la cataracte ne pose généralement pas de risque hémorragique. Enfin, la gravité de la maladie au diagnostic était similaire entre les cas et les témoins.

4.1.5. Valorisation

Lafaurie M, Baricault B, Soler V, Cassagne M, Sailler L, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Moulis G. No increased risk of cataract in adult patients with primary immune thrombocytopenia treated with eltrombopag. A French nationwide nested case-control study. Br J Haematol. 2020;189(4):e137-e140. doi: 10.1111/bjh.16561.

L'article et les *Supplementary Appendix* sont reproduits dans l'Annexe II. Le *peer-reviewing* est présenté en Annexe III.

4.2. Etude II : Etude RiFT-ITP : Facteurs de risque de thromboses chez les patients atteints de PTI, incluant l'exposition aux traitements du PTI.

4.2.1. Objectif

L'objectif principal de l'étude RiFT-ITP (*Risk Factors for Thrombosis in ITP*) était d'identifier les différents facteurs de risque de thrombose artérielle et veineuse chez les patients atteints de PTI primaire et de mesurer leurs poids respectifs après ajustement et en particulier concernant les médicaments du PTI.

4.2.2. Méthodes

Schéma de l'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte.

Population de l'étude

La population de l'étude était la cohorte FAITH de juillet 2009 à juin 2017.

Définition des événements

L'évènement était défini comme la survenue d'une première hospitalisation pour thrombose entre le diagnostic de PTI et la fin du suivi (31 décembre 2017 ou le décès) identifiée à l'aide d'un code de thrombose en diagnostic principal de séjour hospitalier.

Les codes diagnostiques hospitaliers correspondants sont listés dans l'Annexe IV *Supplementary Appendix*, Tableaux S2 et S3. La grande majorité de ces codes a été validée avec des VPP autour de 90 % (205–208).

Du fait de mécanismes physiopathologiques différents et donc de potentiels facteurs de risques différents (identifiés notamment en population générale), deux analyses distinctes ont été effectuées : une analyse concernant les thromboses artérielles et une concernant les thromboses veineuses.

Définition des expositions : médicaments du PTI et splénectomie

Parmi les traitements du PTI, nous avons sélectionné ceux pour lesquels il existait des signaux en faveur d'un risque de thromboses. Il s'agissait des corticoïdes, des IgIV, des AR-TPO ainsi que de la splénectomie.

L'exposition aux corticoïdes et aux AR-TPO a été recherchée au sein des délivrances de médicaments en ville. La durée d'exposition correspondant à chaque prescription a été calculée à l'aide du nombre d'unités dispensées avec une période de grâce de 7 jours.

L'exposition aux IgIV a été recherchée au sein des délivrances de médicaments onéreux en hospitalisation. La durée d'exposition était de 30 jours après chaque injection.

Les codes ATC des médicaments sont décrits dans l'Annexe IV, *Supplementary Appendix*, Tableau S5.

La splénectomie a été identifiée à l'aide des codes spécifiques de la CCAM au cours du suivi (*cf.* paragraphe 3.2.2.3. Définition de la persistance ou de la chronicité).

Afin d'évaluer l'ampleur du biais d'indication (instauration d'un médicament pour la prise en charge du PTI du fait d'une maladie active ce qui expliquerait un risque plus élevé de thrombose), nous avons également mesuré l'association entre l'hospitalisation pour thrombose et l'exposition au rituximab, non connu dans la littérature comme associé à un excès risque de thrombose. L'exposition au rituximab a été recherchée au sein des délivrances de médicaments onéreux en hospitalisation. La durée d'exposition était de 180 jours après chaque injection.

Autres facteurs de risques de thromboses

Les facteurs de risque individuels de thrombose ont été sélectionnés dans la littérature à la fois en population générale et chez les patients atteints de PTI (*cf.* paragraphe 1.1.7.2. Risques de thromboses). Il s'agissait de :

- Age au diagnostic de PTI
- Sexe
- Présence de diabète, d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique dans

avant le diagnostic de PTI et de cancer dans les 5 ans précédant le diagnostic de PTI identifiés à l'aide de l'algorithme du score de Charlson établi par Bannay *et al.* (211) (*cf.* paragraphe 3.2.2.4.

Identification des comorbidités au diagnostic de PTI et Annexe IV, *Supplementary Appendix*, Tableau S4).

- Antécédents de thromboses veineuses d'une part et artérielles d'autre part avant le diagnostic de PTI recherchés à l'aide des codes diagnostiques des événements (diagnostics hospitaliers principaux, reliés et associés et les ALD ; cf. Annexe IV, *Supplementary Appendix*, Tableaux S2 et S3).

- Syndrome d'Evans, défini par la survenue d'une AHAi avant le diagnostic de PTI ou au cours du suivi (cf. paragraphe 3.2.2.1. Identification des patients adultes atteints de PTI incident primaire).

Autres expositions médicamenteuses

L'exposition aux médicaments considérés comme « protecteurs » de thromboses artérielles ou veineuses (antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, hypolipémiants et antihypertenseurs) a été recherchée au sein des délivrances de médicaments en ville.

Nous avons procédé de même pour l'exposition aux œstrogènes, médicaments connus pour être pourvoyeurs de thromboses veineuses.

Les codes de la classification ATC utilisés pour l'identification de ces médicaments sont décrits dans l'Annexe IV, *Supplementary Appendix*, Tableau S5.

Analyses statistiques

Suivi

La date de début de suivi était la date de diagnostic du PTI. La date de fin de suivi était le premier événement parmi : la survenue de l'évènement (hospitalisation pour thrombose), le décès (évènement compétitif) ou le 31 décembre 2017 (censure à droite).

Problématique des risques compétitifs

Dans les analyses de survie classique, une hypothèse fondamentale est que la censure à droite, c'est-à-dire l'arrêt du suivi, est aléatoire et donc que la probabilité d'être censuré ne doit pas dépendre du risque de présenter l'évènement. Les sujets sont analysés comme si le risque de présenter l'évènement persistait après l'arrêt du suivi. Ceci devient faux lorsque le suivi est censuré du fait de la survenue d'un évènement comme le décès qui empêche l'évènement

d'intérêt de survenir. Dans cette situation, on parle alors de risque compétitif (220). Les analyses de survie avec risques compétitifs consistent paradoxalement à considérer les sujets présentant l'un des événements compétitifs comme toujours à risque de présenter l'évènement d'intérêt, mais ne le présentant jamais.

Incidence

L'incidence des hospitalisations pour thrombose veineuse et artérielle pour 1000 patients-années dans l'ensemble de la cohorte FAITH a été calculée ainsi que selon la présence de chacun des facteurs de risques individuels. De plus, la courbe d'incidence cumulée ainsi que l'incidence cumulée à 1 an et à 5 ans ont été mesurées en prenant en compte le risque compétitif de décès (221). L'incidence cumulée reflète le nombre réel de cas observés dans une période donnée et est inférieure à celle estimée par la méthode de Kaplan-Meier.

Prise en compte des variables

Expositions médicamenteuses

Les expositions médicamenteuses ont été introduites dans le modèle comme variable dépendante du temps. L'exposition à chacun des médicaments a été mesurée pour chacun des jours du suivi (variable dépendante du temps à changement multiple).

Afin de prendre en compte les périodes inobservables concernant les expositions aux corticoïdes et aux AR-TPO (médicaments inclus dans les GHS) pendant les périodes d'hospitalisation, nous avons considéré les patients exposés pendant toute la durée de l'hospitalisation aux médicaments qu'ils recevaient à la date de début d'hospitalisation.

Nous avons comparé les résultats de cette approche à ceux obtenus en ne tenant pas compte des hospitalisations dans la définition de l'exposition mais en ajoutant une variable « hospitalisation » dépendante du temps dans le modèle.

Splénectomie

L'exposition à la splénectomie a été introduite dans le modèle comme variable dépendante du temps à changement unique (non exposé avant l'acte et exposé ensuite).

Syndrome d'Evans

La présence d'un syndrome d'Evans a également été considérée comme une variable dépendante du temps à changement unique (non exposé avant le diagnostic d'AHAI, exposé ensuite).

Autres facteurs de risques de thrombose

Les facteurs de risques individuels de thromboses, variables binaires non dépendantes du temps ont été introduites dans le modèle après vérification graphique de l'hypothèse de proportionnalités des risques.

Modèles

Analyse principale

L'analyse de survie principale a été conduite à l'aide d'un modèle semi-paramétrique de Cox avec processus de comptage ou « *counting process approach* ».

Il s'agit d'une extension du modèle de Cox dans lequel le temps est découpé en plusieurs intervalles et qui permet l'introduction de variable dépendante du temps dont le niveau d'exposition peut varier plusieurs fois au cours du suivi (222). Dans notre travail, les intervalles de temps correspondaient à chaque jour du suivi afin de tenir compte de l'exposition séquentielle aux différents médicaments du PTI.

Dans un modèle de Cox, les exponentielles des coefficients des paramètres s'interprètent comme des « *cause-specific hazard ratio* » (csHR) ou rapports de risques instantané (223). Cette quantité représente le rapport du taux de l'occurrence de l'événement d'intérêt (comparant les individus exposés *versus* les individus non exposés) pour un instant infiniment court parmi les patients ne présentant ni l'événement d'intérêt ni le risque compétitif s'il existe.

Dans nos travaux, les csHR du modèle de Cox permettaient d'analyser le risque instantané de thrombose ajouté par chacun des facteurs de risque chez les patients vivants.

Analyse de sensibilité

Afin de tenir compte du risque compétitif de décès, une analyse de sensibilité a été conduite à l'aide du modèle de Fine and Gray (221) qui est une variante proche du modèle de Cox. Dans un modèle de Fine and Gray, l'exponentielle des coefficients des paramètres s'interprètent comme des « *subdistribution hazard ratio* » (sHR) ou rapports d'incidence

instantanés (224,225). Chaque sHR est calculé en comparant patients exposés *versus* non exposés pour un instant infiniment court parmi les patients qui n'ont pas eu l'événement d'intérêt ainsi que parmi ceux qui ont eu le risque compétitif (décès) et qui auraient encore été suivis s'ils n'avaient pas eu l'événement d'intérêt. Les sHR du modèle de Fine & Gray permettent ainsi d'examiner l'excès de thromboses « effectivement observées » induit par les différents facteurs.

A noter que lorsqu'un facteur de risque de thromboses augmente également la mortalité, le sHR de ce facteur issu du modèle de Fine and Gray est alors inférieur au csHR du modèle de Cox. En effet, l'excès de mortalité induit par ce facteur diminue l'incidence des thromboses dans ce groupe, à risque instantané égal.

Au total, l'amplitude seule des sHR du modèle de Fine and Gray est difficilement interprétable. La direction de l'association ainsi que la comparaison aux csHR du modèle de Cox permettent d'apprécier l'impact du risque compétitif de décès dans la mesure du risque de thrombose de chacun des facteurs de risque sélectionnés.

Analyses en sous-groupe

Enfin, des analyses en sous-groupe ont été conduites :

- Chez les patients développant un PTI persistant ou chronique. Afin de ne pas introduire de biais d'immortalité, le début du suivi était conservé au diagnostic de PTI.
- Chez les patients ≥ 60 ans *versus* chez les patients < 60 ans au diagnostic de PTI.

4.2.3. Résultats

Description de la population d'étude

Au total, 10 039 patients atteints de PTI incident primaire ont été inclus dans la cohorte FAITH 2009 – 2017. Ces patients ont été suivis en médiane 47,3 mois (Q1 - Q3 : 23,7 - 72,2). Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le Tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10. Caractéristiques de patients adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique primaire inclus dans la cohorte FAITH de Juillet 2009 à Juin 2017.

Caractéristiques	N=10 039
Groupe d'âge (années)	
18-59, n (%)	4667 (46,6)
60-74, n (%)	2483 (24,7)
≥ 75, n (%)	2879 (28,7)
Sexe masculin, n (%)	4492 (44,8)
Saignements graves au diagnostic de PTI, n (%)	243 (2,4)
Comorbidités	
Diabète, n (%)	1123 (11,2)
Antécédent de thromboses veineuses, n (%)	99 (1,0)
Antécédent de thromboses artérielles, n (%)	478 (4,7)
Maladies cardiovasculaires, n (%)	1550 (15,4)
Pathologies hépatiques, n (%)	369 (3,7)
Insuffisance rénale chronique, n (%)	379 (3,8)
Cancer, n (%)	567 (5,7)
Suivi médian (Q1 - Q3), mois	47,3 (23,7 - 72,2)
Persistance ou chronicité, n (%)	7486 (74,6)
Syndrome d'Evans, n (%)	280 (2,8)
Exposition aux médicaments du PTI	
Corticoïdes, n (%)	8368 (83,4)
IgIV, n (%)	5446 (54,2)
AR-TPO, n (%)	1795 (19,7)
Eltrombopag, n (%)	1258 (12,5)
Romiplostim, n (%)	959 (9,6)
Rituximab, n (%)	2321 (23,1)
Dapsone, n (%)	1008 (10,0)
Danazol, n (%)	409 (4,1)
Immunosuppresseurs, ^a n (%)	564 (5,6)
Splénectomie, n (%)	986 (9,8)
Exposition aux autres médicaments d'intérêt	
Antihypertenseurs, n (%)	5369 (53,5)
Hypolipémiants, n (%)	2757 (27,5)
Œstrogènes, n (%)	1400 (14,0)
Antiagrégants, n (%)	2549 (25,4)
Anticoagulants, n (%)	3291 (32,8)
Thromboses veineuses, n (%)	292 (2,9)
Thromboses artérielles, n (%)	661 (6,5)
Décès, n (%)	1538 (15,3)

^aAzathioprine, mycophénolate, cyclosporine, cyclophosphamide oral, sirolimus. Abréviations : AR-TPO : agonistes des récepteurs à la thrombopoïétine ; IgIV : immunoglobulines intraveineuses ; PTI : purpura thrombopénique immunologique.

Thromboses veineuses

Au cours du suivi, 292 patients ont été hospitalisés pour un premier épisode de thrombose veineuse.

L'incidence de l'hospitalisation pour thrombose veineuse était de 7,3 (IC 95 % : 6,5 – 8,2) / 1000 personnes-années dans l'ensemble de la cohorte ; l'incidence cumulée à 1 an était de 1,5 % (IC 95 % : 1,3 % – 1,7 %) et l'incidence cumulée à 5 ans était de 3,2 % (IC 95 % : 2,8 % - 3,6 %).

Les courbes d'incidence cumulée au cours du temps sont représentées sur les Figure 8 et 9. Les incidences et incidences cumulées pour chacun des facteurs de risques sont détaillées dans le Tableau 11. Les résultats de l'analyse de survie principale avec le modèle de Cox et de l'analyse de sensibilité avec le modèle de Fine and Gray sont également détaillés dans le Tableau 11.

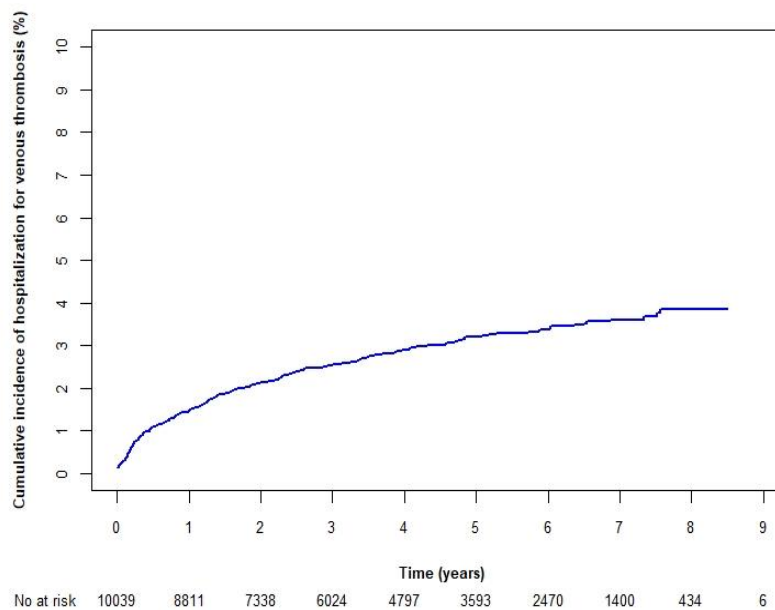
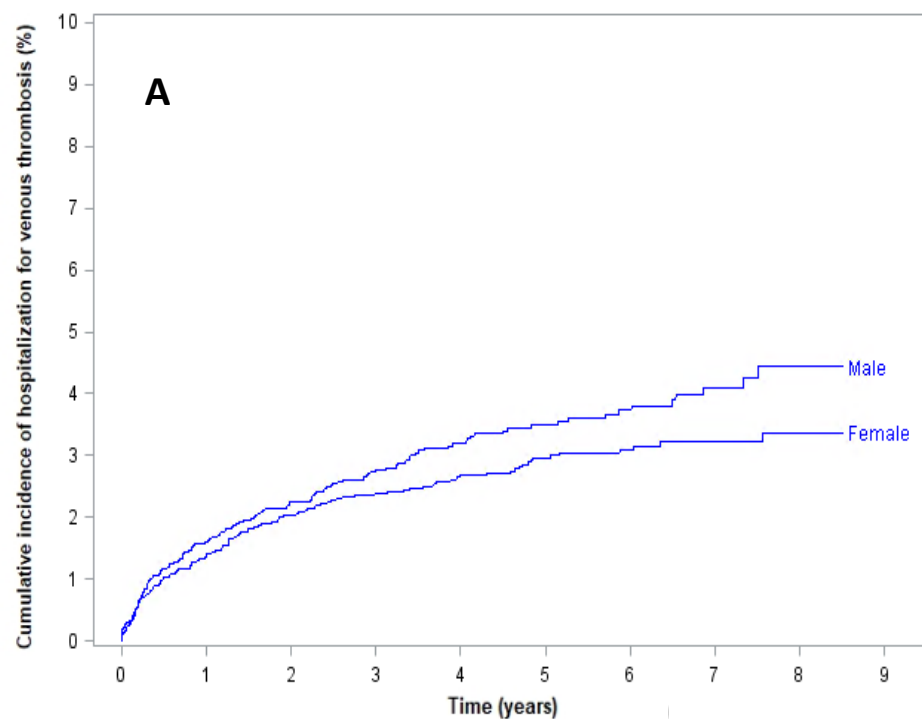
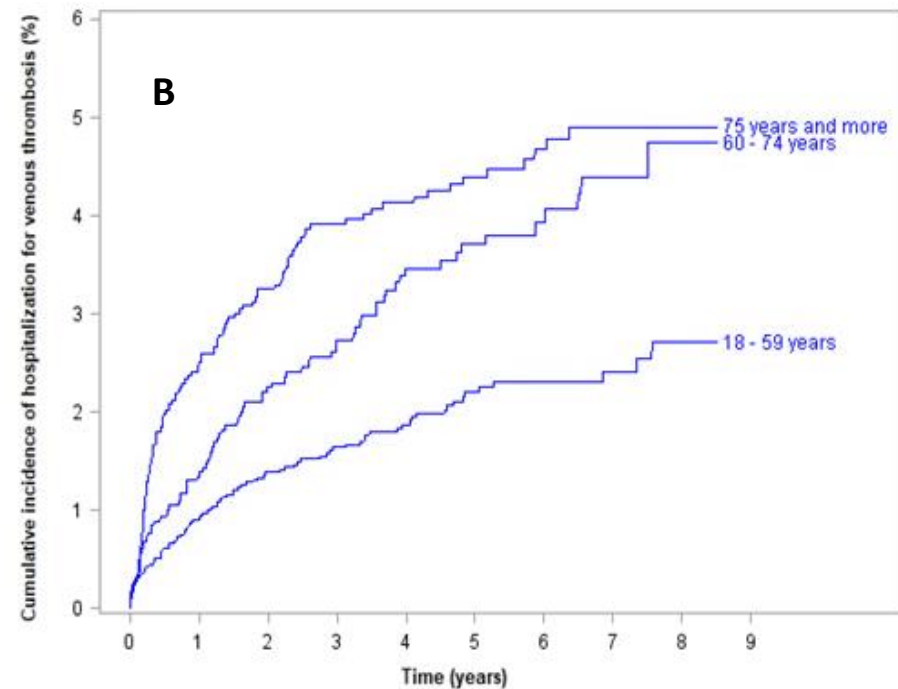


Figure 8 : Courbe d'incidence cumulée de l'hospitalisation pour thrombose veineuse chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique.



Male	4492	3891	3169	2568	2026	1476	1027	557	159
Female	5547	4920	4169	3456	2785	2116	1443	843	283



18 - 59 years	4677	4333	3742	3156	2592	1958	1384	813	259
60 - 74 years	2483	2194	1802	1488	1179	874	596	316	162
75 years and more	2879	2280	1794	1390	1040	752	501	267	81

Figure 9. Courbes d'incidence cumulée de l'hospitalisation pour thrombose veineuse chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique en fonction du sexe (Panel A) et de l'âge (Panel B).

Tableau 11. Variables associées à l'hospitalisation pour thrombose veineuse chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique. Incidences, incidences cumulées, *cause-specific hazard ratio* bruts et ajustés calculés à l'aide du modèle de Cox (analyse principale) et *subdistribution hazard ratio* ajustés du modèle de Fine and Gray (analyse de sensibilité).

Variables	Nombre d'évt.	Nombre de patients	Incidence par 1000 patients-années (IC 95 %)	Incidence cumulée à 1 an, % (IC 95 %)	Incidence cumulée à 5 ans, % (IC 95 %)	Modèle de Cox univarié		Modèle de Cox multivariable*		Modèle de Fine and Gray multivariable*	
						csHR	IC 95 %	csHR	IC 95 %	sHR	IC 95 %
Total	292	10 039	7,3 (6,5 - 8,2)	1,5 (1,3 - 1,7)	3,2 (2,8 - 3,6)	-	-	-	-	-	-
Groupe d'âge (années)											
18-59	91	4677	4,4 (3,6 - 5,4)	0,9 (0,7 - 1,2)	2,2 (1,8 - 2,7)	Référence		Référence		Référence	
60-74	82	2483	8,3 (6,7 - 10,3)	1,3 (0,9 - 1,9)	3,7 (2,9 - 4,6)	1,82	1,35 - 2,45	1,56	1,14 - 2,15	1,50	1,09 - 2,07
≥75	119	2879	12,5 (10,4 - 14,9)	2,5 (2,0 - 3,1)	4,4 (3,6 - 5,2)	2,57	1,96 - 3,38	2,22	1,62 - 3,05	1,84	1,33 - 2,54
Sexe masculin	144	4492	8,4 (7,1 - 9,8)	1,6 (1,3 - 2,0)	3,5 (2,9 - 4,1)	1,25	1,00 - 1,58	1,02	0,80 - 1,30	1,01	0,79 - 1,29
Diabète	27	1123	6,7 (4,6 - 9,8)	1,3 (0,7 - 2,1)	2,8 (1,9 - 4,0)	0,88	0,59 - 1,30	0,70	0,47 - 1,05	0,65	0,43 - 0,98
Pathologie hépatique	10	369	7,7 (4,2 - 14,3)	1,1 (0,3 - 2,6)	2,8 (1,4 - 5,0)	1,01	0,54 - 1,90	1,11	0,59 - 2,09	1,02	0,54 - 1,92
Insuffisance rénale chronique	13	379	12,4 (7,2 - 21,4)	1,9 (0,8 - 3,7)	3,7 (2,0 - 6,2)	1,51	0,87 - 2,64	1,16	0,65 - 2,06	1,00	0,56 - 1,78
Cancer	29	567	16,6 (11,5 - 23,9)	3,4 (2,1 - 5,1)	5,3 (3,6 - 7,4)	2,18	1,49 - 3,20	1,67	1,11 - 2,50	1,41	0,94 - 2,13
Atcd. de thrombose veineuse	12	99	40,2 (22,8 - 70,8)	8,1 (3,8 - 14,5)	13,1 (7,0 - 21,0)	5,14	2,86 - 9,25	4,51	2,40 - 8,46	4,13	2,18 - 7,84
Syndrome d'Evans	18	275	20,5 (12,9 - 32,5)	-	-	3,47	2,13 - 5,62	2,30	1,42 - 3,75	2,29	1,40 - 3,76
Exposition **											
Corticoïdes	136	8341	24,8 (21,0 - 29,4)	-	-	4,16	3,21 - 5,38	3,55	2,74 - 4,58	3,13	2,43 - 4,03
IgIV	41	5415	34,6 (25,5 - 47,0)	-	-	3,06	2,09 - 4,49	2,10	1,43 - 3,06	1,68	1,16 - 2,43
AR-TPO	41	1766	18,0 (13,3 - 24,5)	-	-	3,06	2,20 - 4,27	2,28	1,59 - 3,26	2,27	1,58 - 3,27
Rituximab	25	2291	18,8 (12,7 - 27,9)	-	-	2,05	1,33 - 3,15	1,29	0,83 - 2,02	1,06	0,66 - 1,68
Splénectomie	41	978	11,2 (8,2 - 15,2)	-	-	2,81	1,98 - 3,99	3,23	2,26 - 4,61	3,53	2,45 - 5,08

* Ajustement sur l'exposition temps-dépendante aux médicaments antiagrégants plaquettaires, aux anticoagulants et aux œstrogènes.

** L'exposition aux médicaments du PTI était considérée comme une variable dépendante du temps

Abréviations : AR-TPO : agonistes des récepteurs à la thrombopoïétine ; Atcd. : antécédent ; evt. : évènements ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; IgIV : immunoglobulines intraveineuses ; PTI : purpura thrombopénique immunologique.

Dans l'analyse principale, une association entre la survenue d'hospitalisation pour thrombose veineuse au cours du temps et l'âge (60-74 ans et ≥ 75 ans en comparaison à < 60 ans), la présence d'un cancer et les antécédents de thrombose veineuse ainsi que la présence d'un syndrome d'Evans a été retrouvée après ajustement sur les autres facteurs de risques inclus dans l'analyse. Concernant les expositions médicamenteuses, l'exposition aux corticoïdes, aux IgIV, aux AR-TPO ainsi qu'à la splénectomie étaient associées à la survenue d'hospitalisation pour thrombose veineuse au cours du temps (HR ajustés allant de 2 à 4).

L'analyse de sensibilité avec le modèle de Fine and Gray était concordante avec l'analyse principale avec le modèle de Cox.

Les analyses en sous-groupe (patients < 60 ans *versus* patients ≥ 60 ans au diagnostic de PTI et chez les patients présentant un PTI chronique) sont présentées dans l'Annexe IV, *Supplementary Appendix*, Tableaux S8 et S10. Les résultats étaient similaires.

L'analyse conduite avec introduction d'une variable « hospitalisation » dépendante du temps dans le modèle est présenté dans l'Annexe IV, *Supplementary Appendix*, Tableau S12. La taille de l'effet des expositions médicamenteuses étaient similaires à celle de l'analyse principale, et la variable hospitalisation était associée à la survenue de thrombose veineuse (HR ajusté : 1,94 ; IC 95 % : 1,27 - 2,96).

L'exposition au rituximab n'était pas associée à la survenue d'une hospitalisation pour thrombose veineuse dans toutes les analyses conduites.

Thromboses artérielles

Au cours du suivi, 661 patients ont été hospitalisés pour premier un épisode de thrombose artérielle.

L'incidence des hospitalisations pour thrombose artérielle était de 16,8 (IC 95% : 15,6 - 18,1) / 1000 personnes-années au sein de la cohorte FAITH. L'incidence cumulée à 1 an était de 2,6 % (IC 95 % : 2,3 - 2,9) ; elle était de 7,3 (IC 95% : 6,8 - 7,9) à 5 ans.

Les courbes d'incidence cumulée au cours du temps sont représentées sur les Figures 10 et 11. Les incidences et incidences cumulée pour chacun des facteurs de risques sont détaillées dans le Tableau 12. Les résultats de l'analyse de survie principale avec le modèle de Cox et de l'analyse de sensibilité avec le modèle de Fine and Gray sont également détaillés dans le Tableau 12.

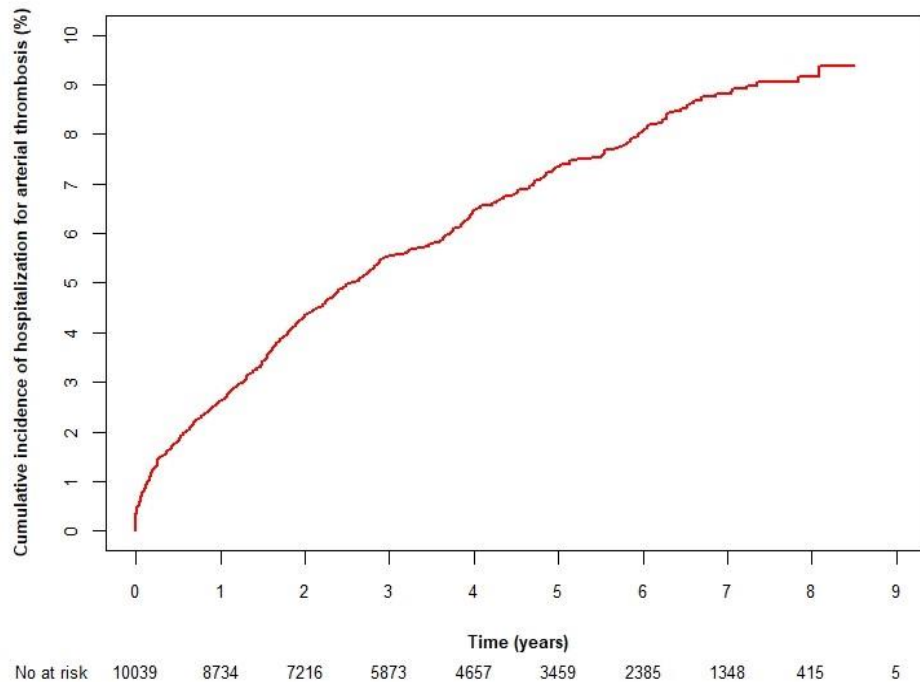
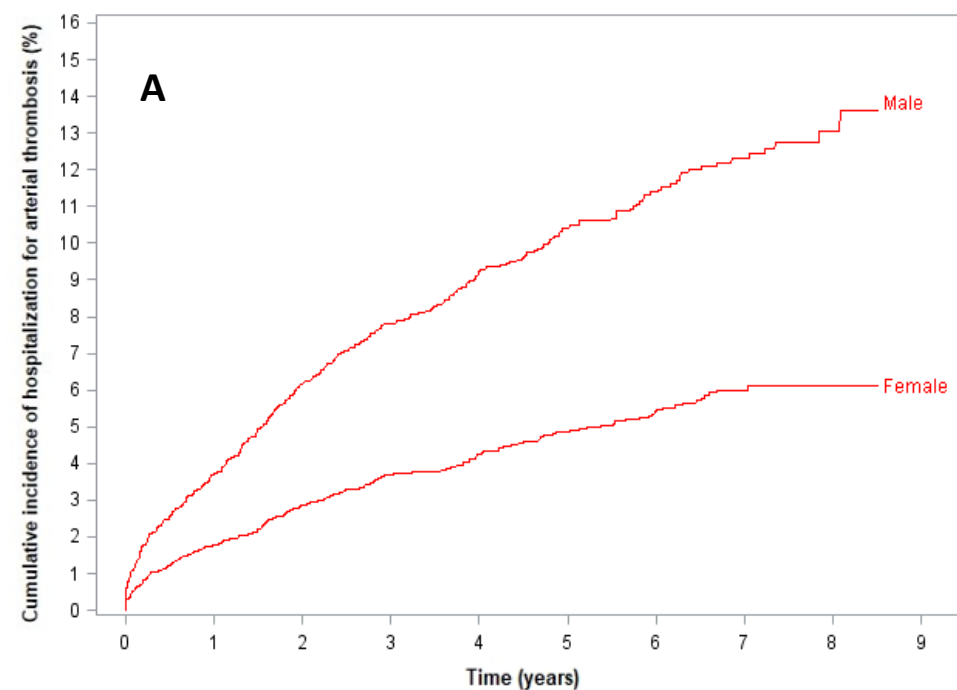
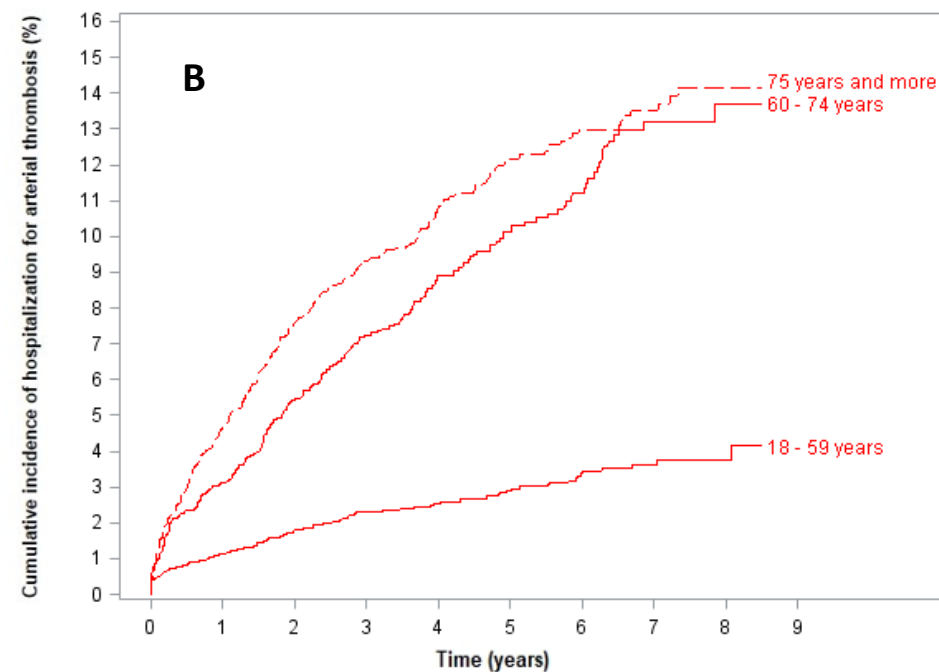


Figure 10 : Courbe d'incidence cumulée de l'hospitalisation pour thrombose artérielle chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique.



Male	4492	3825	3058	2442	1910	1377	957	518	145
Female	5547	4913	4158	3431	2760	2081	1428	830	278



18 - 59 years	4677	4329	3728	3149	2570	1950	1371	810	256
60 - 74 years	2483	2162	1746	1427	1114	818	560	295	98
75 years and more	2879	2247	1742	1332	986	701	464	243	69

Figure 11. Courbes d'incidence cumulée de l'hospitalisation pour thrombose artérielle chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique en fonction du sexe (Panel A) et de l'âge (Panel B).

Tableau 12. Variables associées à l'hospitalisation pour thrombose artérielle chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique. Incidences, incidences cumulées, *cause-specific hazard ratio* bruts et ajustés calculés à l'aide du modèle de Cox (analyse principale) et *subdistributions hazard ratio* ajustés du modèle de Fine and Gray (analyse de sensibilité).

Variables	Nombre d'évt.	Nombre de patients	Incidence par 1000 patients-années (IC 95 %)	Incidence cumulée à 1 an, % (IC 95 %)	Incidence cumulée à 5 ans, % (IC 95 %)	Modèle de Cox univarié		Modèle de Cox multivariable*		Modèle de Fine and Gray multivariable*	
						csHR	IC 95 %	csHR	IC 95 %	sHR	IC 95 %
Total	661	10 039	16,8 (15,6 - 18,1)	2,6 (2,3 - 2,9)	7,3 (6,8 - 7,9)	-	-	-	-	-	-
Groupe d'âge (années)											
18-59	127	4677	6,2 (5,2 - 7,3)	1,1 (0,8 - 1,5)	2,9 (2,4 - 3,5)	Référence		Référence		Référence	
60-74	225	2483	23,7 (20,8 - 27,0)	3,1 (2,5 - 3,9)	10,1 (8,8 - 11,5)	3,72	2,99 - 4,63	2,13	1,66 - 2,73	2,03	1,59 - 2,61
≥75	309	2879	33,6 (30,1 - 37,6)	4,6 (3,9 - 5,4)	12,1 (10,8 - 13,5)	5,08	4,12 - 6,25	2,38	1,83 - 3,10	2,02	1,55 - 2,63
Sexe masculin	416	4492	25,1 (22,8 - 27,6)	3,7 (3,2 - 4,3)	10,4 (9,4 - 11,5)	2,27	1,94 - 2,66	1,55	1,31 - 1,83	1,53	1,29 - 1,81
Diabète	135	1123	35,5 (30,0 - 42,0)	5,7 (4,4 - 7,1)	13,5 (11,3 - 15,8)	2,31	1,92 - 2,80	1,22	1,00 - 1,50	1,15	0,94 - 1,42
Pathologie hépatique	27	369	21,5 (14,8 - 31,4)	2,7 (1,4 - 4,8)	8,4 (5,5 - 12,0)	1,24	0,85 - 1,82	1,10	0,75 - 1,61	0,96	0,65 - 1,41
Insuffisance rénale chronique	46	379	47,0 (35,2 - 62,8)	6,1 (4,0 - 8,9)	13,4 (9,9 - 17,5)	2,63	1,95 - 3,56	1,21	0,89 - 1,66	1,02	0,74 - 1,39
Cancer	56	567	32,6 (25,1 - 42,4)	3,5 (2,2 - 5,3)	11,7 (8,9 - 15,0)	1,88	1,44 - 2,47	1,21	0,92 - 1,59	1,05	0,80 - 1,39
Pathologies cardiovasculaires	252	1550	56,9 (50,3 - 64,3)	8,1 (6,8 - 9,6)	18,1 (16,0 - 20,3)	4,47	3,82 - 5,24	1,89	1,53 - 2,35	1,74	1,40 - 2,15
Syndrome d'Evans	18	272	20,5 (12,9 - 32,6)	-	-	1,39	0,87 - 2,22	1,14	0,72 - 1,82	1,17	0,73 - 1,86
Exposition**											
Corticoïdes	142	8293	26,3 (22,3 - 31,0)	-	-	1,33	1,08 - 1,63	1,15	0,94 - 1,41	0,97	0,79 - 1,19
IgIV	59	1168	50,5 (39,1 - 65,2)	-	-	1,96	1,44 - 2,67	1,85	1,36 - 2,52	1,33	0,99 - 1,79
AR-TPO	68	1741	30,9 (24,4 - 39,2)	-	-	2,15	1,67 - 2,77	1,64	1,26 - 2,13	1,74	1,35 - 2,23
Rituximab	34	2271	26,1 (18,6 - 36,5)	-	-	1,45	1,02 - 2,07	1,28	0,89 - 1,83	1,05	0,73 - 2,15
Splénectomie	51	966	14,1 (10,7 - 18,6)	-	-	1,11	0,83 - 1,48	1,50	1,12 - 2,03	1,63	1,25 - 2,15

* Ajustement sur l'exposition temps-dépendante aux médicaments antiagrégants plaquettaires, aux hypolipémiants et aux antihypertenseurs.

** L'exposition aux médicaments du PTI était considérée comme une variable dépendante du temps

Abréviations : AR-TPO : agonistes des récepteurs à la thrombopoïétine ; Atcd. : antécédent ; evt. : évènements ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; IgIV : immunoglobulines intraveineuses ; PTI : purpura thrombopénique immunologique.

Dans l'analyse principale, une association entre la survenue d'hospitalisation pour thrombose artérielle au cours du temps et l'âge (60-74 ans et ≥ 75 ans en comparaison à < 60 ans), le sexe masculin, les antécédents de thrombose artérielle a été retrouvée après ajustement sur les autres facteurs de risques inclus dans l'analyse. Concernant les expositions médicamenteuses, l'exposition aux IgIV, aux AR-TPO ainsi qu'à la splénectomie étaient associées à la survenue d'hospitalisation pour thrombose artérielle au cours du temps avec des tailles d'effet plus faible que pour l'hospitalisation pour thrombose veineuse (HR ajusté entre 1,5 et 2).

L'analyse de sensibilité avec le modèle de Fine and Gray était concordante avec l'analyse principale avec le modèle de Cox.

Les analyses en sous-groupe (patients < 60 ans *versus* patients ≥ 60 ans au diagnostic de PTI et chez les patients présentant un PTI chronique) sont présentées dans l'Annexe IV, *Supplementary Appendix*, Tableaux S9 et S11. Les résultats étaient similaires.

L'analyse conduite avec introduction d'une variable « hospitalisation » dépendante du temps dans le modèle est présenté dans l'Annexe IV, *Supplementary Appendix*, Tableau S13. La taille de l'effet des expositions médicamenteuses étaient similaires à celle de l'analyse principale, et la variable hospitalisation était associée à la survenue de thrombose veineuse (HR ajusté : 2,26 ; IC 95 % : 1,68 - 3,04).

L'exposition au rituximab n'était pas associée à la survenue d'une hospitalisation pour thrombose artérielle dans toutes les analyses conduites.

4.2.4. Discussion

Ce que l'étude apporte

Cette étude, conduite à l'échelle populationnelle, ajustée sur les facteurs de risque individuels de thrombose et prenant en compte l'exposition au cours du temps à chacun des traitements du PTI (médicaments et splénectomie), a montré que l'exposition aux corticoïdes, aux IgIV, à la splénectomie et aux AR-TPO étaient associées à un risque augmenté d'hospitalisation pour thrombose veineuse avec des risques comparables (augmentation du risque de 2 à 3,5 fois). La splénectomie, l'exposition aux IgIV et aux AR-TPO étaient également

associées à un risque accru d'hospitalisation pour thromboses artérielles, bien que la taille de l'effet soit plus faible.

Limites

Sélection de la population de l'étude

Dans la cohorte FAITH, les patients atteints de PTI primaire étaient identifiés au sein du SNDS à l'aide d'un algorithme d'identification combinant codes diagnostiques hospitaliers, ALD et expositions médicamenteuses (7). Cet algorithme a été validé sur données cliniques et possède une excellente VPP pour l'identification des patients atteints de PTI (95,8 %, IC 95 % : 92,8 % - 98,8 %) (217).

Cependant, certains patients atteints de PTI sont ne pas inclus dans notre étude, notamment ceux présentant une thrombopénie modérée, sans contact avec l'hôpital et sans code ALD en raison de l'absence de nécessité de soins. Cependant, ces patients ne représentent pas une sous population d'intérêt pour répondre à l'objectif initial.

Mesure de l'évènement

La survenue de thrombose a été identifiée à l'aide des codes diagnostiques hospitaliers. Ces codes possèdent une excellente VPP. Comme nous ne connaissons pas leur sensibilité, cette définition de l'évènement tend à sous-estimer le nombre réel de thromboses survenues chez les patients atteints de PTI avec inclusion des thromboses les plus graves ayant nécessité une hospitalisation. En pratique clinique courante, cette limite apparaît minime, les patients atteints de PTI qui thrombosent sont dans leur grande majorité hospitalisés du fait d'une prise en charge complexe. Du fait de l'absence de recueil dans le SNDS de l'indication des médicaments délivrés en ville, nous ne pouvions utiliser l'initiation d'anticoagulant/antiagrégant plaquettaire comme proxy de la survenue de thrombose en ambulatoire.

Mesure de l'exposition médicamenteuse

La dispensation n'est pas synonyme de prise effective par le patient. En pratique, dans une maladie grave comme le PTI, il est peu probable que cette limite biaise de manière importante les résultats.

Concernant les périodes inobservables, lors de l'intégration d'une variable « hospitalisation » dans le modèle, celle-ci était associée à la fois aux thromboses veineuses et artérielles sans modification majeure du poids de chacune des covariables en comparaison au modèle avec prolongation de l'exposition en cours durant les périodes d'hospitalisation (cf. Annexe IV, *Supplementary Appendix*, Tableaux S12 et S13). Nous faisons l'hypothèse que ces périodes inobservables biaisent peu la mesure des associations des autres variables. Il est à noter cependant que l'hospitalisation est en soi un facteur de risque de survenue de thrombose.

Nous avons fait le choix de modéliser l'exposition à chacun des médicaments pour chaque jour du suivi sans prise en compte de l'effet cumulatif sur le risque de thrombose. Cependant, la fonction de risque de thrombose semble constante avec les AR-TPO (124,226). Concernant les IgIV, le temps d'exposition est court. Concernant les corticoïdes, la question de l'effet cumulatif se pose ; cependant, les patients sont généralement exposés à des traitements courts dans le PTI (45,49,50).

Un effet synergique de l'exposition concomitante aux corticoïdes associés aux IgIV, aux corticoïdes associés aux AR-TPO ainsi que de l'exposition aux trois médicaments ensemble sur le risque de thrombose est attendu en comparaison à l'exposition seule à chacun de ces médicaments. Cependant, nous n'avons pu mesurer ce risque du fait d'un manque de puissance important avec un faible nombre de personnes-temps de coexposition ainsi qu'une difficulté dans la modélisation de ces multiples définitions des expositions (non-exposition, exposition unique et coexposition au cours du temps) rendant l'interprétation et la transposition des résultats difficiles en pratique clinique.

Biais d'indication

Nous ne pouvons exclure une sous-estimation du risque de thrombose associé aux AR-TPO du fait d'une prescription préférentielle chez les patients les moins à risque de thrombose. Cependant, les caractéristiques de patients au diagnostic de PTI étaient similaires chez les patients exposés ou non exposés aux TPO-RA (cf. Annexe IV, *Supplementary Appendix*, Tableau S14). Il semble que ce biais soit donc minime.

A l'inverse, la gravité de la maladie a pu entraîner une surestimation du risque associé à l'exposition aux différents médicaments et notamment pour les IgIV. L'exposition au rituximab,

non connu dans la littérature comme associée à un risque accru de thrombose et pris comme témoin d'une maladie active, n'était pas associé à un risque de thrombose. De plus, les patients exposés au rituximab possédaient des caractéristiques comparables à l'ensemble des patients de la cohorte au diagnostic de PTI (*cf.* Annexe IV, *Supplementary Appendix*, Tableau S14). Ce biais semble donc également minime.

Splénectomie

Bien qu'un excès de risque de thrombose veineuse en post-chirurgie (dans les 90 jours) soit suggéré notamment par l'étude de Boyle *et al.* (174), nous avons fait l'hypothèse d'une fonction de risque constante après splénectomie confirmée par le respect de l'hypothèse de proportionnalité des risques (confirmation visuelle).

Facteurs de risques individuels

Les antécédents de thromboses veineuses et artérielles ont été sous-estimés du fait de la faible profondeur des données avant le diagnostic de PTI (1 an pour les codes diagnostiques hospitaliers ; les ALD en cours étaient recueillies).

Confusion non mesurée

Dans le SNDS, le résultat de la numération plaquettaire n'est pas disponible. Cependant, celle-ci ne semble pas corrélée à la survenue de thrombose chez les patients atteints de PTI (227).

Il en est de même pour la présence d'anticorps antiphospholipides non disponible dans le SNDS, qui pourraient représenter un biais d'indication notamment concernant une exposition moindre aux AR-TPO chez ces patients. Cependant, bien qu'associé à la survenue de thrombose, ceux-ci ne concernent qu'une minorité de patients atteints de PTI primaire. En effet, les patients atteints de syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) sont considérés comme atteints de PTI secondaires et exclus de la population d'étude, et les anticorps antiphospholipides ne sont pas systématiquement recherchés devant tout PTI en l'absence de signe de SAPL (45,49,50).

Enfin, les données concernant les habitudes de vie des patients comme le tabagisme, l'obésité, l'activité physique ne sont pas disponibles dans le SNDS mais ne représentent pas a priori de facteurs de confusion concernant les expositions aux médicaments du PTI.

Risque compétitif de décès

Pour évaluer le lien entre différentes expositions et survenue de thrombose chez les patients atteints de PTI, il était nécessaire de prendre en compte le risque compétitif de décès.

Nos résultats retrouvaient des associations similaires avec le modèle de Cox et de Fine and Gray; ceci indique qu'il n'y avait pas d'impact substantiel du risque compétitif de décès sur nos résultats.

4.2.5. Valorisation

Lafaurie M, Maquet J, Baricault B, Ekstrand C, Christiansen CF, Linder M, Bahmanyar S, Nørgaard M, Sailler L, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Moulis G. Risk factors of hospitalisation for thrombosis in adults with primary immune thrombocytopenia, including disease-specific treatments: a French nationwide cohort study. *Br J Haematol.* 2021;195:456-465. doi: 10.1111/bjh.17709.

L'article et les *Supplementary Appendix* sont reproduits dans l'Annexe IV. Le *peer-reviewing* est présenté en Annexe V.

4.3. Etude III : Exposition aux vaccins contre la grippe et survenue de PTI

4.3.1. Objectif

L'objectif de cette étude était de mesurer le risque de survenue de PTI associé à la vaccination antigrippale au niveau populationnel.

4.3.2. Méthodes

Population de l'étude

La population de l'étude était la cohorte FAITH 2009 – 2018 incluant les patients adultes atteints de PTI incidents primaires, et âgés de 65 ans et plus au moment du diagnostic de PTI. En effet, en France, le vaccin contre la grippe est recommandé et remboursé pour les patients âgés de 65 ans et plus dès le début de la campagne vaccinale, généralement au début du mois d'octobre de chaque année.

Schémas de l'étude

Deux méthodes autocontrôlées ont été utilisées, un *SCCS* et un *case crossover*. Ces méthodes où le cas est son propre témoin permettent un auto-ajustement sur les facteurs de confusion ou modificateurs d'effet potentiels liés aux patients et ne variant pas au cours du temps comme le sexe et les facteurs génétiques, par exemple. Une étude cas-témoin a également été réalisée avec des témoins issus de la population générale, afin de tester la robustesse des méthodes autocontrôlées.

Self-controlled case series

Cette méthode, introduite en 1995 par Farrington (25), est une méthode particulièrement adaptée pour l'analyse des effets indésirables des vaccins (194).

Elle permet d'évaluer le risque d'apparition d'un évènement aigu suite à une exposition qui varie dans le temps. L'incidence de l'évènement durant une période à risque définie suivant

l'exposition, généralement courte, est comparée à l'incidence de l'évènement durant des périodes témoins de non-exposition.

La méthode du SCCS permet également la prise en compte du biais de survie sélective ou *healthy vaccinee effect* par l'exclusion d'une période courte précédant immédiatement la vaccination parmi les périodes témoins de non-exposition. En effet, lorsqu'un patient reçoit une vaccination, il est probable qu'il soit dans un état de santé lui permettant d'être vacciné. Il en résulte une incidence diminuée de l'évènement durant cette période pré-vaccinale pouvant conduire à une surestimation du lien entre l'exposition et l'évènement (229).

Le schéma d'étude du SCCS est représenté sur la Figure 12.

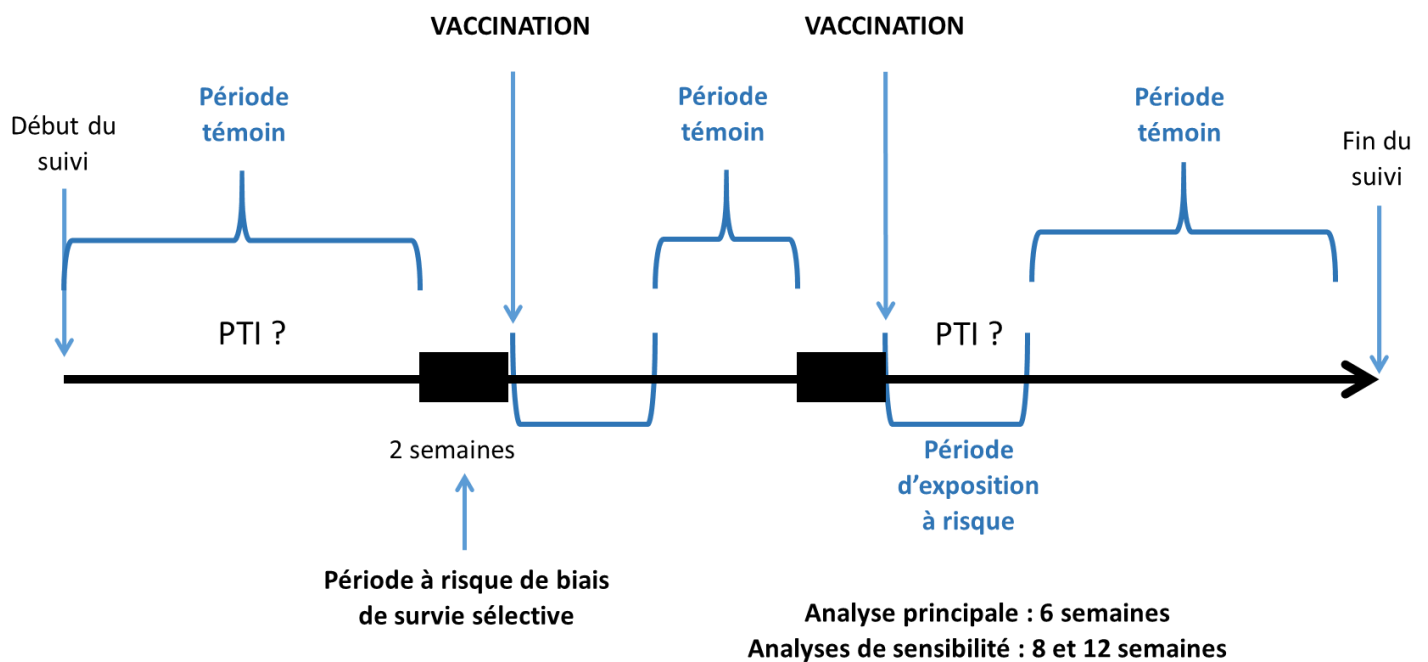


Figure 12. Schéma d'étude du *self-controlled case series*.

L'utilisation du SCCS repose sur plusieurs hypothèses fondamentales. La première est que la probabilité de l'exposition au facteur étudié ne dépend pas de la survenue de l'évènement, c'est-à-dire que la probabilité d'être vacciné ne dépend pas de la survenue du PTI. Il est actuellement recommandé de vacciner contre la grippe les patients atteints d'un PTI (45). Cependant, certains praticiens considèrent que les vaccins sont contre-indiqués après l'apparition d'une maladie auto-immune, ce qui peut induire une distorsion dans l'estimation. Une autre hypothèse fondamentale est que le suivi ne doit pas être conditionné par la survenue de l'évènement. Enfin, la survenue des évènements doit suivre une loi de Poisson (évènements aigus récurrents indépendants). Le PTI devient persistant ou chronique dans près de 70 % des cas, ce qui représente une limite de l'utilisation de cette méthode pour mesurer le risque de PTI post-vaccinal. De plus, de par la nature de la base de données utilisée et de l'algorithme de définition des cas incidents, il n'était pas possible de définir les récurrences du PTI (un seul évènement par patient).

Considérant ces limites dans l'utilisation du SCCS, nous avons utilisé une autre méthode autocontrôlée, le *case crossover* pour laquelle un seul évènement est étudié et sans hypothèse sur la probabilité d'exposition après la survenue de l'évènement.

Case crossover

Cette méthode a été introduite par Maclure en 1991 (230). Elle consiste à comparer chez les cas la fréquence de l'exposition au facteur de risque durant un intervalle précédent immédiatement l'évènement (période cas) à la fréquence de l'exposition durant un ou plusieurs intervalles de temps témoins plus anciens (une ou plusieurs périodes témoins).

L'étude du lien entre vaccination antigrippale et survenue de PTI respecte les deux principales conditions d'application de cette méthode : l'étude d'une exposition intermittente et l'étude d'évènement à début brutal ou aigu.

Le schéma d'étude du *case crossover* est représenté sur la Figure 13.

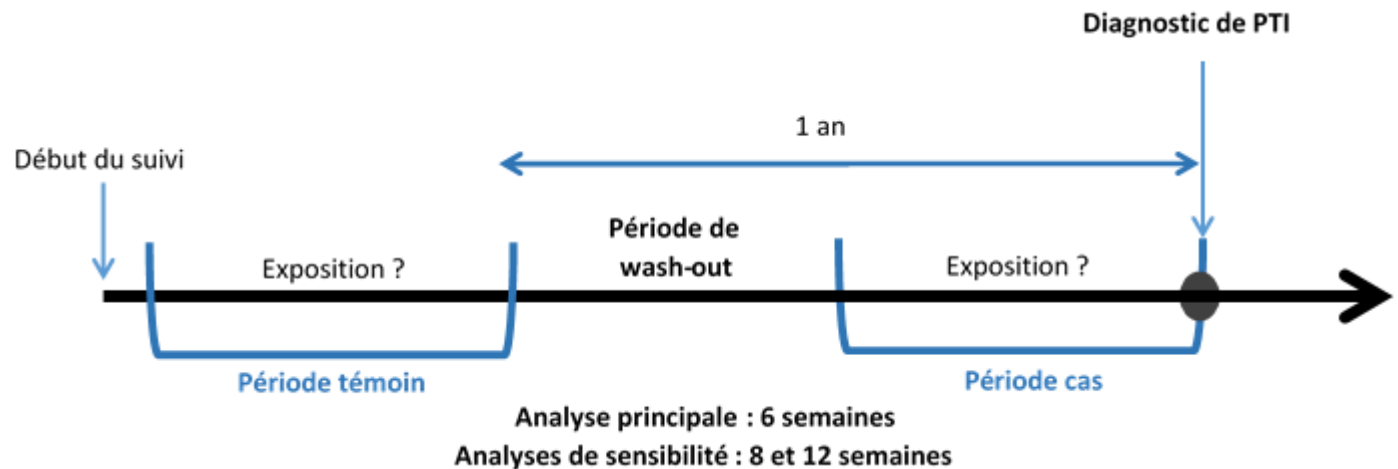


Figure 13. Schéma d'étude du *case crossover*.

Cas - témoin

Une étude cas-témoin avec témoins issus de la population générale a également été réalisée.

Définition de l'événement

L'évènement d'intérêt était le diagnostic de PTI dont la date a été définie à l'aide de l'algorithme de la cohorte FAITH (cf. 3.2.2.1. Identification des patients adultes atteints de PTI incident primaire).

Définition de l'exposition

L'exposition au vaccin contre la grippe a été recherchée au sein des délivrances des médicaments en ville à l'aide des codes ATC : J07BB01 « Grippe, virus entier inactivé », J07BB02 « Grippe, antigène purifié » et « J07BB03 Grippe, vivant atténué ». Toutes les spécialités de vaccin contre la grippe commercialisées et remboursées entre 2009 et 2018 ont été incluses dans l'analyse.

Analyses statistiques

Self-controlled case series

Le début du suivi correspondait au 1^{er} janvier 2009 pour les patients âgés de 65 ans et plus à cette date ou à la date du 65^{ème} anniversaire du patient, le cas échéant. La fin de la période d'observation était le 31 décembre 2018 ou la date du décès, le cas échéant. La période d'exposition à risque de survenue de l'événement était de 6 semaines après chaque date de délivrance du vaccin. Des analyses de sensibilité ont été réalisées avec des périodes d'exposition à risque de 8 et 12 semaines (29). Les périodes de non-exposition étaient considérées comme étant les périodes de suivi en dehors des périodes à risque jusqu'à date de fin du suivi à l'exception des 2 semaines précédant chaque délivrance du vaccin (*healthy vaccinee effect*).

Du fait des variations d'incidence du PTI ainsi que de la probabilité d'exposition au vaccin contre la grippe en fonction de l'âge et de la saison, ces deux facteurs sont considérés comme étant des facteurs de confusion dépendants du temps et ont été ajoutés dans le modèle pour ajustement. L'année a été découpée en 4 catégories avec les points de coupure suivants : 31 mars, 30 juin, 30 septembre et 31 décembre. L'ajustement sur l'âge a été réalisé par catégories de 5 ans.

L'incidence relative a été estimée, comparant l'incidence de l'apparition du PTI au sein des périodes à risque à l'incidence au sein de périodes de non-exposition à l'aide d'une régression de Poisson. Un rapport d'incidence relative (IRR) ajusté assorti de son IC à 95 % a été calculé.

A noter que les patients non exposés sur la période d'observation ne contribuent pas à l'estimation du risque lié à l'exposition, mais étaient inclus dans l'analyse pour la prise en compte de facteurs de confusion variables dans le temps (dans notre étude, l'âge et la saisonnalité).

Case crossover

Dans notre étude, la période cas était définie comme les 6 semaines précédant la date de diagnostic du PTI pour l'analyse principale. Des analyses de sensibilité ont été conduites avec des périodes cas de 8 et 12 semaines. Une seule période témoin de même durée que la période cas a été prise en compte. L'intervalle de temps entre la fin de la période cas et la fin de la période

témoin était de 1 an afin de tenir compte de la saisonnalité de la vaccination et de respecter l'hypothèse fondamentale d'opportunité équivalente d'exposition sur les différentes périodes.

De la même façon, du fait de la présence d'une période témoin débutant 1 an et 6 semaines avant le diagnostic de PTI, seuls les patients âgés de 66 ans et 6 semaines au moment du diagnostic de PTI ont été inclus. De même, seuls les patients dont le diagnostic a eu lieu après le 15 février 2010 (données de suivi pour tous les patients disponibles à partir du 1er janvier 2009) ont été inclus.

Seules les paires discordantes (cas exposés pendant la période cas et non exposés en période témoin et vice versa) contribuaient à l'estimation du risque associé à l'exposition. Les cas dont le statut d'exposition était identique entre les deux périodes ne contribuaient pas au calcul de la force de l'association.

Une régression logistique conditionnelle a été appliquée afin d'obtenir l'OR et son IC 95 %.

Cas - témoin

Deux témoins issus de la population générale ont été appariés sur l'année de naissance, le sexe, le régime d'affiliation et le département de résidence aux patients atteints de PTI. La date index des témoins étaient celle du cas auquel ils étaient appariés.

L'exposition au vaccin contre la grippe a été recherchée dans les 6 semaines précédant la date index. Comme pour les méthodes autocontrôlées, des analyses de sensibilité ont été effectués en prenant des périodes plus longues de 8 et 12 semaines.

Afin de respecter le calendrier vaccinal, seuls les cas et les témoins âgés de 65 ans et 6 semaines à la date index ont été inclus dans l'analyse.

Une régression logistique conditionnelle a été effectuée pour le calcul de l'OR et de son IC 95 %.

4.3.3. Résultats

Les caractéristiques des patients inclus sont décrites dans le Tableau 13.

Tableau 13. Caractéristiques des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique primaire, âgés de 65 ans et plus au moment du diagnostic, et inclus dans la cohorte FAITH entre Juillet 2009 et Juin 2018.

Caractéristiques	N=4394
Age au diagnostic (années)	
65 - 79 ans, n (%)	2590 (58,9)
≥ 80 ans, n (%)	1804 (41,1)
Médiane (Q1 - Q3)	78 (71 - 834)
Sexe masculin, n (%)	2332 (53,1)
PTI sévère au diagnostic, n (%)	255 (5,8)
Saignement gastro-intestinal, n (%)	158 (3,6)
Saignement intracrânien, n (%)	97 (2,2)
Suivi médian (Q1 - Q3), mois	47,5 (22,9 - 75,5)
PTI persistant ou chronique, n (%)	3305 (75,2)
Patients exposés au vaccin contre la grippe	
Au cours du suivi, n (%)	3245 (73,9)
Avant le diagnostic de PTI, n (%)	2470 (56,2)
Après le diagnostic de PTI, n (%)	2859 (65,1)

Abréviation : PTI : purpura thrombopénique immunologique.

Les résultats des analyses comparatives avec les trois méthodes sont détaillés dans le Tableau 14. Aucune association significative n'a été retrouvée entre l'exposition au vaccin contre la grippe et la survenue de PTI.

Tableau 14. Association entre la survenue de purpura thrombopénique immunologique et la vaccination contre la grippe.

	<i>Self-controlled case series</i>				<i>Case-crossover</i>					Cas - témoins			
	Nombre de patients		aIRR ^a	IC 95 %	Nombre de patients			OR	IC 95 %	Nombre de		OR	IC 95 %
	Vaccinés durant la période d'étude	PTI au cours de la période à risque			Exposés avant le PTI	Exposés en période cas et non exposés en période témoin	Non exposés en période cas et exposés en période témoin			Cas vaccinés / total des cas	Témoins vaccinés / total des témoins		
Analyses													
Principale													
6 semaines	3245	231	0,91	0,79-1,05	2 325	87	107	0,81	0,61-1,08	238 / 4267	519 / 8337	0,85	0,71-1,03
Sensibilités													
8 semaines	3245	332	1,00	0,89-1,13	2 314	111	115	0,97	0,74-1,25	338 / 4262	688 / 8319	0,94	0,79-1,11
12 semaines	3245	518	1,06	0,96-1,18	2 286	126	139	0,91	0,71-1,15	518 / 4250	1 013 / 8288	1,00	0,87-1,16

Abréviations : IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; IRR : *incident rate ratio* ; OR : *odds ratio* ; PTI : purpura thrombopénique immunologique.

^a Ajustement sur la saisonnalité (points de coupure : 31 mars, 30 juin, 30 septembre et 31 décembre) et l'âge (périodes de 5 ans).

4.3.4. Discussion

Ce que cette étude apporte

Cette étude ayant inclus plus de 4000 patients atteints de PTI primaire âgés de 65 ans et plus et utilisant trois schémas méthodologiques différents n'a pas mis en évidence d'association entre le vaccin contre la grippe et la survenue de PTI au niveau populationnel.

Limites

Mesure de l'évènement

Les patients atteints de PTI étaient identifiés à l'aide de l'algorithme de sélection de la cohorte FAITH. Comme indiqué pour les études précédentes, cet algorithme validé sur données cliniques possède une excellente VPP pour l'identification des patients atteints de PTI de 95,8 % (IC à 95 % : 92,8 % - 98,8 %) (217), des erreurs de classements ne peuvent cependant être exclues.

Les patients étaient majoritairement identifiés à l'aide des séjours hospitaliers (87 % de la population des plus de 65 ans de la cohorte FAITH) conduisant à l'inclusion dans la cohorte des patients les plus sévères. Les patients non hospitalisés nécessitant des soins *i.e.* suivis par un spécialiste interniste ou hématologue en consultation ont été identifiés à l'aide de l'ALD rétroactive renseignée par le médecin généraliste uniquement à condition d'une évolution de plus de six mois. Au total, les patients possédant une thrombopénie modérée et transitoire, ainsi que ceux uniquement suivis en ambulatoire n'ont pas été inclus dans la population de l'étude.

Les méthodes autocontrôlées nécessitent des datations précises des évènements. Un délai entre date réelle et date estimée de survenue de l'évènement d'intérêt peut conduire à une distorsion de l'estimation. La date de début du PTI définie par l'algorithme (combinant diagnostics hospitaliers, les expositions médicamenteuses et les ALD) peut ne pas correspondre à la date réelle de début de PTI qui est de toute façon difficile à établir en pratique clinique courante. Dans l'étude de validation de l'algorithme de FAITH, la médiane de délai entre le diagnostic fourni par l'algorithme et le diagnostic réel était de 0 jour (Q1 -Q3 : 0-15 jours) ; il était de 3 jours (Q1 -Q3 : 0 - 20 jours) avec le début des symptômes (217). Les analyses de sensibilité avec des périodes d'intérêt de 8 et 12 semaines sont concordantes avec l'analyse principale pour chacune des méthodes, ce biais semble donc minime dans notre étude.

Mesure de l'exposition

Les schémas autocontrôlés nécessitent une datation précise des expositions. La dispensation ne signifie pas obligatoirement vaccination du patient et n'est donc pas synonyme d'exposition. Dans notre étude, la date de délivrance du vaccin a été définie comme date d'exposition alors qu'en vie réelle, il peut y avoir un délai entre la délivrance et la vaccination. Les analyses de sensibilité avec des périodes d'intérêt plus longues (8 et 12 semaines) sont concordantes avec les analyses principales : la distorsion de l'estimation due à ce délai semble minime.

Les vaccinations contre la grippe ne sont pas mesurées dans le SNDS au cours des séjours hospitaliers (périodes inobservables). Nous estimons cependant que celles-ci sont peu fréquentes car il n'y a aucune recommandation en France concernant la vaccination à l'hôpital et que cela n'impacte pas de manière significative nos résultats. Les vaccinations chez les personnes âgées institutionnalisées dont l'institution possède une PUI sont également inobservables et ont pu contribuer à minorer l'association observée.

4.3.5. Valorisation

Lafaurie M, Lapeyre-Mestre M, Sailer L, Sommet A, Moulis G. Risk of immune thrombocytopenia following influenza vaccine. *JAMA Intern Med.* 2022 [online]. doi : 10.1001/jamainternmed.2021.8523.

L'article et les *Supplementary Appendix* sont reproduits dans l'Annexe VII. Le *peer-reviewing* est présenté en Annexe VIII.

5. Discussion générale

5.1. Mises en perspectives des résultats

5.1.1. Etude I : Exposition à l'eltrombopag et risque de survenue de cataracte

Résumé

Notre étude cas-témoin nichée au sein de la cohorte FAITH incluant 8464 patients atteints de PTI primaire entre 2010 (date de commercialisation de l'eltrombopag) et 2017 n'a pas mis en évidence d'association entre l'exposition à l'eltrombopag et la chirurgie de cataracte (n=573 patients) après ajustement sur l'exposition cumulée aux corticoïdes, la présence d'un diabète et les facteurs de risque ophtalmologiques de cataracte, dans des populations de cas et de témoins comparables par appariement en termes d'âge, de sexe et de durée de la maladie.

Comparaison à la littérature

Aucune autre étude comparative n'avait été menée pour mesurer ce risque évoqué dès la phase de développement préclinique du médicament. Les essais cliniques n'étaient pas en faveur d'une augmentation majeure du risque (6 % sous placebo *versus* 7 % sous eltrombopag) (143). Cependant, les essais ne sont pas conçus pour détecter les risques faibles d'effets indésirables, et la population incluse dans les essais cliniques diffèrent de la population réelle des patients traités. Par ailleurs, le taux élevé de cataracte observé dans l'étude d'extension d'eltrombopag EXTEND (environ 1 patient sur 10 a développé ou aggravé une cataracte sur une durée médiane d'exposition à l'eltrombopag de 2,4 ans) s'explique en particulier par un taux élevé de facteurs de risque de cataracte (environ 80 % des patients) dans la population ainsi qu'un dépistage systématique de l'apparition ou de l'aggravation de cataracte (145).

Inconnues restantes

Notre étude ne permet pas de répondre à la question d'un risque de survenue de cataracte associé à des durées d'exposition plus longues à l'eltrombopag (seulement 3,7 % soit 309 patients avec une exposition \geq 365 DDJ dans la cohorte FAITH). Il serait donc intéressant de

la répliquer au sein de la cohorte FAITH avec un temps de suivi plus long des patients, ce qui pourrait permettre d'observer des expositions plus longues à l'eltrombopag. En effet, du fait de leur mécanisme d'action théoriquement suspensif, les AR-TPO peuvent être utilisés de manière prolongée. Cependant, des rémissions prolongées après l'arrêt ont été décrites chez des patients chroniques et réfractaires (124,129,130) et une étude interventionnelle française STOPAGO retrouvait un taux de réponse complète de 50 % environ 6 mois après l'arrêt des AR-TPO chez des patients qui avaient obtenu une réponse complète avec cette classe pharmacologique (131). De plus, les AR-TPO sont utilisés de plus en plus précocement dans la prise en charge de la maladie dans un but d'épargne cortisonique (délai médian entre le diagnostic et la première prescription d'AR-TPO dans l'étude ELEXTRA de 3,3 mois) (132). Au total, bien qu'il n'y ait, à l'heure actuelle, aucune recommandation sur la durée de traitement des AR-TPO, une augmentation importante du nombre de patients possédant des durées très longues d'exposition à l'eltrombopag n'est pas attendue dans la cohorte FAITH.

Une mesure de l'exposition réelle, et non celle que nous avons utilisée par l'approximation avec le nombre de DDJ permettrait également de mieux répondre à la question de l'effet dose sur le risque de cataracte associée à l'exposition à l'eltrombopag.

Du fait de la nature de la base de données, nous avons mesuré la chirurgie de cataracte et non la survenue de cataracte, qui nécessiterait une étude spécifique avec une évaluation ophtalmologique standardisée.

5.1.2. Etude II : Etude RiFT-ITP : Facteurs de risque de thromboses chez les patients atteints de PTI et notamment l'exposition aux traitements du PTI.

Résumé

Notre étude populationnelle RiFT-ITP incluant 10 039 patients atteints de PTI primaire avec un suivi médian de 47,3 mois (Q1 - Q3 : 23,7 - 72,2) retrouvait, après ajustement sur les facteurs individuels de thrombose et prise en compte des expositions dépendantes du temps :

- un risque augmenté de 2 à 4 fois d'hospitalisation pour thrombose veineuse au cours du temps avec l'exposition aux corticoïdes, aux IgIV, aux AR-TPO et la splénectomie ;
- un risque augmenté d'hospitalisation pour thrombose artérielle au cours du temps avec l'exposition aux IgIV, aux AR-TPO ainsi qu'à la splénectomie avec des tailles d'effet plus faibles que pour l'hospitalisation pour thrombose veineuse (HR ajustés allant de 1,5 à 2).

Comparaison à la littérature

Dans la cohorte FAITH, nous avons mesuré des incidences cumulées d'hospitalisation pour thrombose veineuse (1,5 %, IC 95 % : 1,3 % - 1,7 % à 1 an et 3,2 %, IC 95 % : 2,8 % - 3,6 % à 5 ans) et artérielles (2,6 %, IC 95 % : 2,3 % - 2,9 % à 1 an et 7,3 %, IC 95 % : 6,8 % - 7,9 % à 5 ans) comparables à celles de la littérature chez les patients atteints de PTI. En effet, dans le NCPRR, les incidences cumulées étaient de 1,2 % à 1 an et 3,2 % à 5 ans pour les thromboses veineuses, et de 1,9 % à 1 an et 5,8 % à 5 ans pour les thromboses artérielles (51). Dans l'étude italienne de Ruggeri *et al.*, l'incidence cumulée à 5 ans était de 1,4 % (IC 95 % : 0,8 % - 2,5 %) pour les thromboses veineuses et de 3,2 % (IC 95 % : 2,0 % - 5,0 %) pour les thromboses artérielles (54).

Concernant les facteurs risques individuels de thromboses, comme l'étude italienne de Ruggeri *et al.*, nous avons identifié une association avec l'âge avancé, le sexe et les antécédents de thrombose artérielles ou veineuses (facteur de risque majeur de survenue d'une nouvelle thrombose veineuse) (54). A l'inverse, nous n'avons mis en évidence aucune association avec le diabète (54). Dans notre étude, un antécédent de cancer était associé à la survenue

d'hospitalisation pour thrombose veineuse (cette variable n'était pas prise en compte dans l'étude de Ruggeri *et al.*).

Nos résultats confirment l'association entre syndrome d'Evans et survenue de thrombose veineuse. Cette association n'avait été décrite qu'en comparaison à la population générale ou à des patients hospitalisés pour une autre cause (69). Concernant le risque de thrombose artérielle, nous n'avons mis en évidence aucune association probablement du fait d'un manque de puissance. En effet, un risque augmenté de survenue d'AVC ischémique particulièrement dans la première année chez les patients atteints d'AHAI en comparaison à la population générale a été retrouvé au cours d'une étude conduite en France et au Danemark avec un HR estimé de 2,3 (IC 95 % : 1,8 - 2,9) (72).

L'exposition aux corticoïdes était associée à la survenue d'hospitalisation pour thrombose veineuse dans notre étude après ajustement sur les autres facteurs de risque avec un HR de 3,55 (IC à 95 % : 2,74 – 4,80). Plusieurs études, à la fois en population générale mais également dans certaines pathologies comme l'asthme, le myélome multiple et le lupus systémique ont retrouvé une association similaire (91–95,231–235). Il est intéressant de noter que dans la plupart des études rapportées, le risque le plus élevé était retrouvé dans les 30 premiers jours d'exposition et avec des fortes posologies de corticoïdes (231). Ceci va dans le sens de nos résultats dans le PTI pour lequel les corticoïdes sont utilisés pour des courtes durées à posologie élevée. Nous ne pouvons écarter cependant la participation du biais d'indication dans nos résultats comme dans ceux des précédentes études de la littérature (231) avec prescription de corticoïdes pour une maladie active. L'étude italienne de Ruggeri *et al.* n'avait retrouvé qu'une tendance non significative du fait d'un manque de puissance et d'une analyse non-temps dépendante entre l'exposition au moins une fois au cours de la maladie aux corticoïdes et la survenue de thromboses veineuses (aHR : 2,2, IC 95 % : 0,5 - 10,4) (54).

Bien que ce risque soit bien connu dans la littérature à travers notamment l'augmentation du risque cardiovasculaire des patients atteints de maladie de Cushing, nos résultats ne sont pas en faveur d'un risque augmenté de survenue de thrombose artérielle associé à l'exposition aux corticoïdes chez les patients atteints de PTI (HR ajusté : 1,15, IC 95 % : 0,94 – 1,41). Ceci peut

s'expliquer en particulier par la courte durée d'exposition aux corticoïdes chez les patients atteints de PTI. Nos résultats apparaissent concordants avec les résultats d'une étude de cohorte très récente avec analyse de survie conduite chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) naïfs de corticoïdes (n=19 902 patients ayant présenté 1106 événements cardiovasculaires) (236). Aucune association entre la survenue d'événements cardiovasculaires et l'exposition aux corticoïdes de moins de 80 jours dans les 6 mois précédant la date d'inclusion dans la cohorte (ne correspondant pas à la date de diagnostic) n'a été retrouvée après ajustement sur les facteurs de risques cardiovasculaires, la durée de la PR, l'activité de la maladie et l'exposition aux autres médicaments de la PR. Dans l'analyse principale, les thromboses veineuses ont également été prises en compte et représentaient environ 10 % des événements. Une analyse de sensibilité conduite en excluant les thromboses veineuses montrait des résultats similaires.

Enfin, nos résultats ne vont pas dans le sens de ceux observés dans l'étude de Chandan *et al.* dans laquelle l'exposition aux corticoïdes à la date de début d'étude (inclusion de patients PTI prévalents et incidents) était associée à un taux d'incidence plus élevé d'événements cardiovasculaires que chez les patients ne recevant pas de corticoïdes au début de l'étude avec un IRR ajusté à 1,49 (IC 95 % ; 1,07 – 2,08) (66). Cependant, cette étude ne prenant pas en compte l'exposition aux corticoïdes comme variable dépendante du temps semble peu pertinente pour l'estimation de ce risque.

L'exposition aux IgIV était associée à la survenue d'hospitalisation pour thrombose veineuse (HR ajusté 2,10, IC 95 % : 1,43 – 3,06) et artérielle (HR ajusté : 1,85, IC 95 % : 1,36 - 2,52) dans notre étude. Un excès de risque de thrombose artérielle et veineuse a été retrouvé dans différentes populations et à des posologies substitutives ou immunomodulatrices, notamment dans les 24 heures suivant la perfusion (110,111,237,238). Concernant le risque de thrombose retardé après la perfusion, celui-ci reste discuté, les études comparatives étant peu concluantes, du fait de l'inclusion de populations hétérogènes et d'un faible ajustement sur les facteurs de risque individuels de thromboses (110–112,237,238) .

A notre connaissance, aucune étude n'avait été conduite chez les patients atteints de PTI. Dans notre étude, les patients ont été considérés comme exposés aux IgIV pendant 30 jours après la perfusion sans analyse en fonction du délai depuis la perfusion. Nous ne pouvons exclure

que nos résultats aient été impactés par le biais d'indication. En effet, les IgIV sont utilisés en association avec les corticoïdes chez les patients présentant un PTI en poussée sévère avec un saignement majeur ou à haut risque de saignement majeur (45).

L'étude RiFT-ITP est la première étude observationnelle comparative ayant mesuré le risque de survenue de thrombose associé à l'exposition aux AR-TPO en vie réelle et ajusté sur les autres facteurs de risques de thrombose. Elle confirme l'excès de risque de thrombose évoqué dès les essais cliniques et par des séries rétrospectives (53,124). Dans les essais cliniques, l'incidence des thromboses allait de 1,4 à 4,3 pour 100 patients-années pour la thrombose veineuse et de 2,0 à 2,8 pour 100 patients-années pour la thrombose artérielle (53,124). Dans notre étude, les incidences étaient comparables avec une incidence de 1,8 (IC 95% : 1,3 - 2,5) pour 100 patients-années pour les thromboses veineuses et de 3,1 (IC 95 % : 2,4 - 3,9) pour 100 patients-années pour les thromboses artérielles. Il est à noter que les patients les plus à risques de thromboses ont été exclus des essais cliniques et que dans notre étude seules les thromboses nécessitant une hospitalisation ont été mesurées.

Le risque de thrombose veineuse après splénectomie avait été largement décrit et mesuré dans le PTI et notamment dans l'étude italienne de Ruggeri *et al.* et dans l'étude du Centre National de Référence des Cytopénies auto-immunes de Créteil avec un HR ajusté de 4 et des IC 95 % très larges (de 1,1 à 15) dans les deux études (54,176). Notre étude confirme ce risque avec un HR ajusté de 3,23 (IC 95 % : 2,26 – 4,61).

Le risque de thrombose artérielle après splénectomie était controversé. L'étude de Chandan *et al.* (objectif secondaire) retrouvait un IRR ajusté pour la survenue d'évènements cardiovasculaires (thromboses artérielle et insuffisance cardiaque) de 1,69 (IC 95 % : 1,22-2,34). Nos résultats sont concordants avec un HR ajusté de 1,50 (IC 95 % : 1,12 – 2,03).

Enfin, l'exposition au rituximab n'était pas associée à la survenue d'hospitalisation pour thromboses artérielles et veineuses. Ceci est concordant avec le profil de sécurité connu du rituximab dans d'autres indications ainsi que dans le PTI. L'exposition au rituximab, médicament de deuxième ligne, a été utilisé comme comparateur externe dans notre étude afin d'évaluer

l'ampleur du biais d'indication lié à l'activité de la maladie et à la nécessité d'instaurer un traitement de deuxième ligne chez les patients persistants ou chroniques.

Inconnues restantes

Notre étude a mesuré le risque d'hospitalisation pour thromboses. Ceci implique la prise en compte uniquement des événements les plus graves en sous-estimant l'incidence réelle des thromboses dans cette population. Il serait donc intéressant de conduire une étude sur une base de données permettant de mesurer également les thromboses survenues en ambulatoire n'ayant pas nécessité d'hospitalisation. Du fait d'une prise en charge souvent difficile dans le cadre du PTI, nous estimons que cette situation est peu fréquente. Cependant, cette étude pourrait être conduite à l'aide d'une base de données possédant les informations concernant les diagnostics en ville.

L'effet de l'association de deux médicaments et notamment corticoïdes + IgIV ou corticoïdes + AR-TPO n'a pas été évalué dans notre étude du fait notamment de faibles effectifs dans chacune des catégories d'expositions. Au total, l'effet potentiellement synergique de ces associations sur le risque de thrombose est inconnu.

Concernant les AR-TPO, du fait de leur nature chimique différente ainsi que de leur site de fixation différent sur le récepteur à la TPO, un risque de thrombose différentiel entre l'eltrombopag et le romiplostim a été évoqué. Aucune étude clinique n'a comparé directement ces deux médicaments. Une analyse de disproportionnalité (134) a été conduite par notre équipe de pharmacoépidémiologie en utilisant les données de Vigibase (226). En comparaison au romiplostim, l'eltrombopag était associé à un risque augmenté de notifications pour toute thrombose (ROR ajusté : 1,72, IC 95 % : 1,47 - 2,02), thrombose veineuse (ROR ajusté : 1,88, IC 95 % : 1,53 - 2,31) et thrombose artérielle (ROR ajusté : 1,54, IC 95 % : 1,18 - 2,00). Ces données préliminaires de pharmacovigilance doivent être confirmées par une étude pharmacoépidémiologique de grande ampleur et ajustées sur les autres facteurs de risque de thromboses.

La fonction de risque de survenue de thrombose associée à l'exposition aux corticoïdes, aux IgIV et aux AR-TPO n'a pas été mesurée dans notre étude. Concernant les IgIV, il serait

intéressant de mesurer le risque en différenciant les premières 24 heures des jours suivants la perfusion. Enfin, aucune relation entre la dose et la durée d'exposition aux AR-TPO et la survenue de thrombose n'a été mise en évidence au cours des essais cliniques ou des séries rétrospectives (124). Cela doit être confirmé par une étude en vie réelle.

Les médicaments d'utilisation plus restreinte tels que le danazol, la dapsonne et les immunosuppresseurs n'ont pas été évalués dans notre étude du fait d'un manque de puissance (moins de 10 % de patients exposés pour la dapsonne et moins de 5 % pour les autres médicaments). L'effet prothrombogène du danazol est pharmacologiquement attendu du fait de son effet androgénique, mais son utilisation reste confidentielle.

Le risque en vie réelle de thrombose sous fostamatinib, dernier médicament mis sur le marché pour la prise en charge du PTI en France, est inconnu. Au cours des essais cliniques du fostamatinib incluant 146 patients suivis 5 ans, un seul évènement thrombotique, un AIT, a été observé alors que 87 % des patients possédaient des facteurs de risque de thromboses (184). Il s'agit d'une incidence bien plus faible que celle attendue chez les patients atteints de PTI. Ces données sont à confirmer en vie réelle dans laquelle les patients diffèrent de ceux des essais cliniques et avec prise en compte des facteurs de risque individuels de thrombose et des autres expositions médicamenteuses prothrombogènes.

Enfin, du fait de la nature de la base de données, la numération plaquettaire n'a pas été prise en compte dans notre étude. Il serait intéressant de répliquer cette étude en prenant en compte la valeur de la numération plaquettaire comme indicateur de l'activité et de la gravité de la maladie.

La présence d'anticorps antiphospholipides n'étant pas disponible dans le SNDS, nous n'avons pu effectuer des analyses dans ce sous-groupe de patients à haut risque de thromboses.

5.1.3. Etude III : Exposition aux vaccins contre la grippe et survenue de PTI

Résumé

Notre étude ayant inclus plus de 4000 patients âgés de 65 ans et plus et atteints de PTI incident primaire utilisant un schéma d'étude de référence pour la mesure des risques associés à la vaccination, le SCCS, complété par deux autres schémas d'étude (un *case crossover* et un cas-témoin) n'a retrouvé aucune association entre vaccination contre la grippe et survenue de PTI à l'échelle populationnelle.

Comparaison à la littérature

Seulement deux études, dont l'objectif principal n'était pas la mesure du risque associé au vaccin contre la grippe et possédant de nombreuses limites, avaient été conduites précédemment retrouvant des résultats contradictoires (*cf.* paragraphe 1.1.3.2 Introduction) (33,34). Notre étude conduite avec une méthodologie adaptée et une puissance importante (plus de 4000 patients inclus) ne retrouvait pas d'association entre l'exposition au vaccin contre la grippe et la survenue de PTI à l'échelle populationnelle.

Inconnues restantes

La campagne de vaccination à l'échelle mondiale contre la COVID-19 a une nouvelle fois mis en évidence la méfiance d'une partie de la population à l'égard des vaccins. Une des raisons évoquée est la peur de la survenue d'effets indésirables et notamment de maladies auto-immunes (239). La « rapidité » de développement des vaccins à ARNm ainsi que la « nouveauté » de leur mécanisme d'action ont renforcé cette méfiance.

Comme pour d'autres maladies auto-immunes, la question d'une association au niveau populationnel de survenue de PTI après vaccination contre la COVID-19 reste entière.

5.2. Implications des résultats pour la pratique clinique

Nos travaux de thèse fournissent des résultats importants pour la pratique clinique sur des questions controversées.

5.2.1. Etude I : Exposition à l'eltrombopag et risque de survenue de cataracte

Notre étude apparaît rassurante quant au risque de survenue de cataracte grave associée à l'exposition à l'eltrombopag même si certaines inconnues demeurent (*cf.* paragraphe 5.1 Mises en perspectives des résultats). La présence de facteurs de risque de cataracte chez un patient atteint de PTI primaire ne semble pas constituer un critère d'exclusion à la mise en place d'un traitement par eltrombopag si celui-ci s'avère nécessaire. Une surveillance ophtalmologique particulière ne semble pas nécessaire, au moins pour des expositions courtes de moins de 1 an.

5.2.2. Etude II : Etude RiFT-ITP : Facteurs de risque de thromboses chez les patients atteints de PTI et notamment l'exposition aux traitements du PTI.

Notre étude permet de mieux caractériser les facteurs de risque de thromboses à la fois veineuse et artérielle et notamment liés à l'exposition aux médicaments du PTI.

En première ligne, la balance bénéfices / risques des corticoïdes et IgIV reste largement favorable du fait du risque hémorragique. Leur utilisation comme « *bridge therapy* » en attente de l'efficacité des médicaments de deuxième ligne doit se faire après une évaluation minutieuse de la balance bénéfices / risques avec notamment la prise en compte des risques hémorragiques et thrombotiques au cas par cas.

En deuxième ligne, il existe de nombreuses options thérapeutiques possédant des différences importantes en termes d'efficacité et de profil d'effets indésirables. Le choix va dépendre notamment des facteurs de risque hémorragique et de la probabilité d'obtenir une rémission ainsi que des risques infectieux et thrombotiques et devra être réévalué tout au long du traitement avec également la prise en compte des préférences du patient, de la disponibilité des médicaments et de considérations médico-économiques (63).

Bien que nos résultats concernant le risque de thrombose associé à l'exposition aux AR-TPO puissent être impactés par le biais d'indication du fait d'une maladie active nécessitant la

mise sous traitement, en pratique, certains patients exposés aux AR-TPO vont présenter des thromboses veineuses et artérielles nécessitant une hospitalisation. Ceci semble d'autant plus vrai chez les patients cumulant les facteurs de risques de thromboses (139). Au total, nos résultats et la littérature disponible mettent en exergue la nécessité d'une évaluation minutieuse des facteurs de risques thrombotiques avant l'initiation des AR-TPO ainsi que la mise en place d'une surveillance rapprochée et du contrôle de certains facteurs de risques de thromboses (comme le tabagisme) (53).

Chez les patients cumulant ces facteurs de risque, le rituximab semble une option intéressante du fait de l'absence d'association avec la survenue de thromboses à la fois veineuse et artérielle.

5.2.3. Etude III : Exposition aux vaccins contre la grippe et survenue de PTI

Nos résultats rassurants quant au risque de survenue de PTI renforcent encore la balance bénéfices / risques favorable de la vaccination antigrippale et notamment chez les patients âgés à risque de formes graves. La grippe affecte chaque année entre 2 et 6 millions de français dont environ 2000 hospitalisations en soins critiques et environ 10 000 décès par an, dont 90 % surviennent chez les patients de 65 ans et plus (240).

5.3. Aspects méthodologiques

En pharmacoépidémiologie, l'utilisation d'un matériel adapté ainsi que des méthodes appropriées à la question de recherche sont indispensables (228). Nos choix méthodologiques dans ces travaux de thèse ont été guidés par ces principes et leurs limites ont été évaluées.

La mesure de risques médicamenteux peu fréquents dans une maladie rare en vie réelle nécessite l'utilisation d'une cohorte populationnelle comme la cohorte FAITH afin de s'assurer d'une puissance suffisante que ne permet pas l'utilisation de cohortes cliniques comme le registre CARMEN-France à ce jour (cf. 6.2.1.1). L'exhaustivité du recueil du parcours de soins

du patient dans le SNDS (et non uniquement spécifiques du PTI) concernant les délivrances de tous les médicaments remboursés mais également les hospitalisations et actes permettent de s'affranchir des biais liés au recueil des données et à l'attrition. Les algorithmes utilisés pour permettre l'identification de la population d'intérêt et la définition des événements, afin de palier à l'absence de données cliniques, préalablement validés avec des excellentes performances, permettent de limiter l'impact des biais de sélection et de mesure. Afin de ne pas s'exposer au biais de déplétion des susceptibles, seuls les patients incidents ont été inclus. Pour chacune des études, les facteurs de confusion potentiels ont été recherchés dans la littérature, mesurés et pris en compte par ajustement ou appariement, le cas échéant.

Afin de s'assurer de la comparabilité des cas et des témoins et du fait de la fréquence de l'évènement (moins de 10 % dans les essais cliniques), l'utilisation d'un schéma d'étude de type cas-témoin niché pour la mesure du risque de survenue de cataracte associé à l'exposition à l'eltrombopag représentait la méthode la plus adaptée.

La mesure du risque de thromboses associées aux expositions médicamenteuses du PTI variant au cours du temps et à la splénectomie nécessitait la réalisation d'un schéma de cohorte. Le modèle de Cox est la méthode standard pour cette analyse. Les expositions médicamenteuses ont été considérées comme des variables dépendantes du temps avec changements multiples pour prendre en compte les dynamiques d'expositions à chacun des médicaments. En présence d'un risque compétitif tel que le décès, il est nécessaire de compléter les analyses par la réalisation d'un modèle de Fine and Gray afin d'avoir une compréhension complète de la dynamique des événements (221). Concernant les facteurs de risques individuels de thromboses, afin de ne pas ajuster sur des intermédiaires causaux et ainsi biaiser les résultats, ceux-ci ont été mesurés avant le diagnostic de PTI.

Enfin, l'utilisation d'un SCCS, méthode de référence pour la mesure des risques associés aux vaccinations en vie réelle, et d'un *case crossover*, deux méthodes autocontrôlées permettant un auto-ajustement sur les facteurs de confusion ne variant pas dans le temps, complétées par un cas-témoin avec inclusion de témoins issus de la population générale, constitue un approche

robuste pour répondre à la question du risque de survenue de PTI après vaccination contre la grippe à l'échelle populationnelle.

Parmi les limites attendues dans la mesure des risques médicamenteux dans le PTI à travers l'utilisation des données du SNDS (*cf.* paragraphe 3.1.5 Limites du SNDS en pharmacoépidémiologie), nos travaux de thèse ont mis en exergue certaines limites :

- La sélection d'une population nécessitant des soins ne correspondant pas à l'ensemble des patients atteints de PTI.
- L'absence de données cliniques fines ainsi que de données biologiques telles que la numération plaquettaire, marqueurs d'activité et de gravité de la maladie.
- L'impossibilité de conduire des études dans certains sous-groupes de patients à risque comme chez les patients présentant des anticorps antiphospholipides pour le risque de thromboses dans l'étude II.
- L'absence de mesure des évènements non graves comme les cataractes non opérées dans l'étude I, la survenue de thromboses en ambulatoire dans l'étude II et la survenue de thrombopénie modérée dans l'étude III.
- L'absence d'information concernant la posologie et la durée de prescription des médicaments ainsi que l'observance du patient.
- La présence de périodes inobservables hospitalières dans la mesure des expositions médicamenteuses pour les médicaments inclus dans les GHS.

6. Perspectives

6.1. Perspectives de recherche

Comme nous l'avons évoqué, certaines inconnues demeurent concernant les 3 axes de recherche de nos travaux de thèse. Si le matériel dont nous disposons au sein de l'équipe (cohorte FAITH et registre CARMEN-France, *cf.* paragraphe 6.2.1.3) ne nous permet pas d'investiguer ces inconnues concernant le risque de cataracte associé à l'exposition à

l'eltrombopag, nous envisageons de poursuivre la mesure du risque de thromboses associées à l'exposition aux AR-TPO et le risque de survenue de PTI après vaccination contre la COVID-19.

6.1.1. Objectif secondaire de l'étude RiFT-ITP

L'objectif secondaire de l'étude RiFT-ITP est de comparer le risque de thrombose associé à l'exposition au romiplostim en comparaison à l'eltrombopag. Celui-ci sera conduit par notre équipe dans l'année 2022.

La première étape sera la description des caractéristiques des patients à l'initiation de chacun des AR-TPO et notamment leurs facteurs de risques de thromboses et les expositions médicamenteuses antérieures au début d'exposition aux AR-TPO.

Nous décrirons également les caractéristiques des patients au moment de la survenue d'une hospitalisation pour thrombose veineuse et artérielle pour chacun des AR-TPO.

L'incidence de la première survenue d'hospitalisation pour thrombose veineuse et artérielle sera mesurée pour chacun des AR-TPO et sera comparée.

L'exposition séquentielle à ces deux médicaments ainsi que des périodes de non exposition au cours de la maladie sont un challenge méthodologique pour la comparaison directe du risque associé à chacun en analyse de survie. Nous mènerons ainsi une réflexion méthodologique à ce propos.

6.1.2. Survenue de PTI et vaccins contre la COVID-19

Depuis le début de la campagne vaccinale mondiale, plusieurs séries de cas de survenue de PTI avec les vaccins contre la COVID-19 ont été publiées dont :

- une série américaine de 17 cas avec les vaccins à ARNm tozinaméran COMIRNATY® et élasoméran SPIKEVAX® (délai médian de survenue de 5 jours) (22)
- une série australienne de 16 cas avec le vaccin adénoviral ChAdOx1-S VAXZEVRIA® (délai médian de survenue de 10 jours) (23).

○ une série française de 106 cas de PTI dont 58 cas (55 %) avec COMIRNATY®, 45 (42 %) avec VAXZEVRIA®, 2 cas avec MODERNA® et 1 cas avec le vaccin adénoviral Ad26.COV2.S JANSSEN® (délai médian de survenue de 11 jours) (241).

A côté du risque individuel, se pose la question de l'augmentation de l'incidence à l'échelle populationnelle en comparaison à l'incidence habituelle de la maladie. Plusieurs études populationnelles concernant l'association entre thrombopénie et vaccination contre la COVID-19 ont été conduites en Israël, en Ecosse, en Angleterre, au Danemark et en Norvège (242–245). Cependant, la thrombopénie post-vaccinale peut être due à d'autres mécanismes que l'auto-immunité comme une consommation secondaire à une inflammation systémique ou une *vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia* (VITT) avec production d'anticorps anti-PF4 après exposition aux vaccins à adénovirus (246)).

Dans l'étude écossaise, des analyses *post-hoc* ont été conduites afin de mesurer le risque de PTI associé aux vaccins contre la COVID-19 (245). Les patients ont été inclus entre décembre 2020 et avril 2021, période pendant laquelle 58 % des Ecossais ont reçu leur première dose de vaccin soit 2,5 millions d'habitants, dont environ 70 % par VAXZEVRIA®. Les analyses ont été conduites sur la cohorte nationale prospective pour la surveillance du COVID-19 comportant les données hospitalières et ambulatoires pour 99 % de la population ainsi que les données de vaccination. Les patients atteints de PTI étaient identifiés à l'aide d'un code diagnostic à partir des données ambulatoires. Plusieurs analyses ont été effectuées : un cas - témoin (jusqu'à 10 témoins par cas appariés sur l'âge, le sexe et la zone de résidence), une analyse comparant les cas attendus - observés ainsi qu'une analyse en SCCS (comparant l'incidence de survenue du PTI pendant les 28 jours post-vaccination à la période allant de J-104 à J-15 avant la vaccination). Une association entre vaccination par VAXZEVRIA® et la survenue de PTI était retrouvée (pour des périodes d'intérêt de 0 à 27 jours, aRR : 5,77 ; IC 95 % : 2,41 - 13,83 pour l'analyse en cas - témoin et aIRR : 1,98 ; IC 95 % 1,29 - 3,02 pour l'analyse en SCCS non ajustée sur la saisonnalité). L'incidence mesurée était de 1,1 cas pour 100 000 doses de VAXZEVRIA®. Ce risque semblait le plus élevé dans la période allant de 20 à 27 jours post-vaccination et chez les patients âgés de 40 à 49 ans. L'analyse attendus *versus* observés sur toute la population adulte retrouvait une différence de 0,46 évènements (IC 95 % : 0,44 - 1,33). Ces analyses *post-hoc* de faible puissance

(27 cas de PTI survenus dans les 28 jours post-vaccination) avec de multiples comparaisons statistiques doivent être confirmées. Concernant le vaccin COMIRNATY®, aucune association n’a été retrouvée concernant le risque de survenue de PTI (analyse en SCCS, 0,95 ; IC 95 % : 0,82 - 1,11). La puissance de cette analyse était très faible avec inclusion de 13 cas survenus dans les 28 jours post-vaccination.

Au total, l’association entre vaccination par VAXZEVRIA® et survenue de PTI évoquée dans l’étude écossaise doit être confirmée et le risque avec les autres vaccins mesuré. Il apparaît également important de comparer l’incidence de survenue du PTI post-vaccination et post-infection par le SARS-CoV-2.

Une étude conduite sur la cohorte FAITH enrichie des données issues du SNDS de 2020 et 2021 chaînées aux données des systèmes nationaux d’information sur la vaccination contre le COVID-19 (VAC-SI) et sur les tests de dépistage du SARS-CoV-2 (SI-DEP) combinant les 3 méthodes de SCCS, *case crossover* et cas-témoin, pourrait permettre de répondre de manière appropriée à ces questions de recherche.

Il s’agit d’un objectif à court terme pour notre équipe de recherche en pharmacoépidémiologie.

6.2. Perspectives méthodologiques

Nous envisageons plusieurs solutions techniques afin de pallier aux limites précédemment évoquées dans l’utilisation des données médico-administratives du SNDS dans la mesure des risques médicamenteux du PTI pouvant également être appliqués dans d’autres champs de la pharmacoépidémiologie.

6.2.1. Appariement des données médico-administratives à une cohorte clinique

6.2.1.1. Intérêt

Les cohortes cliniques représentent une source de données utile pour la réalisation d'études en vie réelle (247). La HAS, dans son guide méthodologique des études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux, souligne que la richesse et la qualité des données notamment cliniques et biologiques permettent de répondre à des questions spécifiques auxquelles il ne serait pas possible de répondre avec des données de remboursement (247). Ceci est d'autant plus vrai dans le champ des maladies rares (248).

L'appariement de deux bases de données telles que la base médico-administrative du SNDS et des données issues de cohorte clinique présente donc un intérêt majeur en recherche, afin d'enrichir les informations contenues en intégrant des données cliniques fines, biologiques, sociodémographiques... (249).

A noter qu'une des ambitions du *Health Data Hub* est d'élargir le catalogue des données utilisables dans le champ de la recherche avec en plus du SNDS historique, l'ajout et l'appariement si nécessaire de données issues de registres, de cohortes cliniques ou d'entrepôts de données hospitalières (250).

Des projets de grande ampleur s'appuient déjà sur des appariements de bases de données avec le SNDS. Les données de la cohorte CONSTANCE (cohorte épidémiologique généraliste constituée d'un échantillon représentatif de 200 000 adultes âgés de 18 à 69 ans à l'inclusion) sont couplées aux données du SNDS et sont hébergées dans des bulles hermétiques au Centre d'accès sécurisé aux données (CASD) depuis mai 2020. A partir des données issues de cet appariement, des projets sont en cours concernant l'asthme, les cancers et notamment le cancer du sein ou la validation d'algorithmes d'identification des pathologies au sein du SNDS (251). Nous pouvons également citer pour exemple le couplage du registre français des mucoviscidoses aux données du SNDS en 2020 (252).

Dans les champs des maladies rares, le projet DROMOS a pour ambition de coupler les données de la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR) avec le SNDS afin d'étudier le parcours de soins et les dépenses de santé des patients pris en charge par le réseau expert maladies rares (253). Cependant, la BNDMR n'a pas la même représentativité ni le degré d'informations cliniques que des registres cliniques.

Le chaînage de données au niveau individuel entre la cohorte FAITH le registre CARMEN-France (cohorte clinique prospective en vie réelle de patients atteints de PTI, cf. *infra*), est un objectif important de notre équipe de recherche dans les années à venir.

6.2.1.2. Le registre CARMEN-France (NCT02877706)

En juin 2013, le registre CARMEN a été bâti avec pour objectif d'inclure et de suivre en vie réelle tous les patients incidents adultes atteints de PTI dans l'ancienne région Midi-Pyrénées (3 millions d'habitants) (214). Les internistes et hématologues exerçant dans la région incluent tous les patients avec un nouveau diagnostic de PTI en consultation ou en hospitalisation. La non-opposition du patient à la collecte des données est nécessaire et en cas de refus de consentement, la survenue d'un nouveau cas est simplement comptabilisée afin de pouvoir calculer l'incidence de la maladie. Les caractéristiques du patient, ses comorbidités ainsi que ses éventuels médicaments au diagnostic ainsi que les traitements du PTI sont recueillies de manière prospective en vie réelle ; il n'y a aucune visite imposée. En effet, les données cliniques, paracliniques, les médicaments, l'efficacité de ceux-ci (clinique et numérations plaquettaires), les effets indésirables observés sont collectés.

Depuis le 1^{er} octobre 2015, le registre du Centre National de Référence de l'hôpital Henri-Mondor incluent les cas incidents de PTI pris en charge dans le service de Médecine interne en utilisant exactement la même méthodologie que le registre CARMEN.

Enfin, l'extension du registre CARMEN s'est poursuivie depuis 2019 ; le registre se nomme désormais CARMEN-France avec inclusion des CHU de Bordeaux, Caen, Dijon, Marseille, Nice, Nancy, Lyon, Saint-Antoine et Foch (Paris), Lille, Amiens, Reims, Montpellier. Au 25/11/2021, 1

169 patients atteints de PTI incident ont été inclus. Les données sont saisies dans un e-CRF commun, avec vérification de la qualité des données de façon semestrielle.

Le registre CARMEN-France a permis de répondre à plusieurs questions cliniques, diagnostiques, épidémiologiques et pharmacoépidémiologiques du PTI telles que les facteurs associés à la chronicité (113), l'évaluation de la balance bénéfices/risques de l'initiation systématique de corticothérapie avec de la méthylprednisolone par voie intraveineuse (254), la prévalence des facteurs de risques cardiovasculaires (255), les facteurs de risque de saignements et notamment la détermination de seuil de numération plaquettaire associé au saignement (48), l'intérêt de la réalisation d'un myélogramme systématique chez les patients de plus de 60 ans (256), les particularités en terme de présentation et de prise en charge du PTI chez les patients très âgés (257), l'évaluation de l'efficacité et du profil de sécurité de l'eltrombopag en vie réelle (132).

L'enrichissement de ce registre par des données du SNDS permettra de capter l'ensemble des délivrances de médicaments en ville, les données hospitalières et le parcours de soin. Cela facilitera les études pharmacoépidémiologiques dans le registre CARMEN-France. Cependant, malgré le nombre d'inclusions croissant et désormais important dans le registre, pour certaines questions de recherche nécessitant des effectifs très importants, cette cohorte ne pourra remplacer la cohorte FAITH dans le SNDS avec les avantages et limites déjà citées.

6.2.1.3. Méthodes d'appariement au SNDS

Le préalable indispensable à l'appariement des données est l'identification des patients au sein des bases de données à chaîner. Au sein du SNDS, les patients sont identifiés à l'aide d'un identifiant composé du NIR couplé à la date de naissance et au sexe du patient ayant subi une pseudonymisation.

Plusieurs méthodes d'appariement des bases de données applicables au SNDS sont disponibles (249) :

- **Appariement direct déterministe en utilisant le NIR**, identifiant unique présent à la fois dans le SNDS et dans la base de données à coupler.

La loi dite de « Modernisation de notre système de santé » de janvier 2016 (197) ayant créée le SNDS permet l'appariement de celui-ci à une base de données contenant le NIR dans le cadre des finalités autorisées.

De par son caractère généralisé et discriminant, l'usage du NIR est très réglementé (258).

A noter que les traitements de données à des fins de recherche ne rentrent pas dans le champ d'application des dispositions du décret « cadre NIR » publié en avril 2019 (259). La collecte du NIR dans une base de données doit être justifié par le responsable de traitement dans la demande qu'il adresse à la CNIL préalablement à la mise en œuvre (258).

En pratique, plusieurs circuits de transmission des données permettant l'appariement déterministe direct sur le NIR sont possibles et un tiers d'appariement peut être nécessaire. Les différents scénarios sont détaillés par la CNIL dans son guide pratique ainsi que sur le site du *Health Data Hub* (260,261).

Cependant, du fait de son caractère sensible, beaucoup de bases de données existantes n'intègrent pas le NIR ; c'est le cas du registre CARMEN-France. Du fait de la complexité de traitement, la collecte n'est pas envisagée dans les années à venir.

- **Appariement indirect déterministe**

Avec reconstruction du NIR

Lorsque le NIR n'a pas été pas directement collecté, une reconstitution est possible à partir des traits d'identités (nom, prénoms, sexe, date et lieu de naissance) des personnes concernées par l'intermédiaire du Répertoire national d'identification des personnes physiques ou du Répertoire national inter-régimes des bénéficiaires de l'assurance maladie. Un tiers de reconstruction du NIR est nécessaire, il s'agit du Système National de Gestion des Identités (SNGI)

de la Caisse Nationale d'Assurance Vieillesse (CNAV) ou de l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE).

Cette possibilité d'appariement ne figure plus sur le site du *Health Data Hub* et ne semble plus réalisée en pratique par la CNAM (260,261). De plus, dans le registre CARMEN-France, l'identité du patient n'est pas recueillie.

Approche déterministe itérative

Ce cas de figure est applicable au registre CARMEN-France dans lequel ni NIR ni l'identité des patients ne sont recueillis.

La première étape consiste à identifier les variables communes entre la base de données et le SNDS. Il convient ensuite de sélectionner les variables communes suffisamment discriminantes pour rapprocher les individus entre les bases concernant à la fois l'identité du patient et les prestations de santé pour un appariement optimal. Nous disposons pour le registre CARMEN-France du sexe, de l'année de naissance, du département de résidence, de la date de diagnostic correspondant à la date de début d'hospitalisation de chacun des patients inclus. Le code diagnostique du PTI D69.3 apparaît comme très discriminant du fait de la rareté de la maladie.

En pratique, la procédure de correspondance se fait généralement en plusieurs étapes : correspondance unique avec appariement total sur tous les champs, suivi d'une correspondance unique avec appariements partiels successifs sur $n-1$ champs puis $n-2$ champs, etc. La dissemblance est donc mesurée à l'aide d'une « métrique » spécifique avec une règle de décision « à dire d'experts ». Cette démarche est non généralisable, peu reproductible et difficile à documenter avec analyse des erreurs limitées. Des approches combinatoires ont été développées avec exploration exhaustive de toutes les combinaisons possibles de variables d'appariement afin de maximiser l'utilisation de l'information disponible (262).

Au total, le taux de réussite de cette méthode dépend du type d'informations et de leurs qualités au sein des variables discriminantes. Un appariement est généralement considéré comme réussi si au moins 90 % des patients initiaux seront retrouvés.

La CNAM a déjà conduit ce type d'appariements et le *Health Data Hub* peut désormais également en réaliser (260).

A noter que le terme « appariement probabiliste » est très souvent employé à mauvais escient pour ce type d'appariement indirect déterministe, selon l'idée que nous ne sommes jamais sûrs à 100 % du couplage.

- Appariement probabiliste ou par apprentissage statistique

Ces méthodes de couplage ont pour objectif de déterminer si les entrées dans chaque base se rapportent "probablement" à un même individu compte tenu du fait que les informations des bases ont pu être altérées par la production d'erreurs ou que l'individu a pu changer de statut entre les deux entrées. Elles se basent en particulier sur la méthode de décision de Fellegi et Sunter. Les probabilités explicites de concordance de chacune des variables sont calculées et permettent d'obtenir des scores sommant les probabilités pour chacun des couples d'entrées. Ces scores sont ensuite confrontés à des seuils de décision permettant de classer le couple d'entrées comme apparié ou non apparié. Les règles de décision et seuils sont produits par le modèle afin d'optimiser la classification étant donné la probabilité d'appariement ou de non-appariement à tort.

Ces méthodes, difficiles à mettre en pratique, sont détaillées par Bounebaché *et al.* (249).

Obligation réglementaire

Afin d'apparier les données de cohorte clinique aux données du SNDS, une demande doit être déposée au *Health Data Hub*, guichet unique d'accès aux données de santé. Une autorisation du CESRESS ainsi que de la CNIL sont ensuite nécessaires (*cf.* paragraphe 3.1.2. Accès aux données du SNDS).

Conformément au Règlement 2016/679 du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données («RGPD »), les patients inclus dans le registre doivent être informés

que leurs données seront traitées dans le cadre d'une nouvelle étude avec couplage aux données du SNDS (263).

6.2.2. Extractions communes de données

Comme évoqué et du fait du champ et de la qualité des données qu'elles possèdent, les cohortes cliniques représentent des outils intéressants pour la mesure des risques médicamenteux en vie réelle notamment concernant les maladies rares (247,248). Cependant, les études en vie réelle sur ces cohortes cliniques sont souvent limitées par leur faible puissance comme pour le registre CARMEN-France.

Une mise en commun des données de plusieurs registres apparaît être une solution permettant d'augmenter la puissance avec inclusion d'une population plus importante, de répondre à certaines questions de recherche pour lesquelles les données médico-administratives sont insuffisantes devant le manque d'informations cliniques fines et de pouvoir extrapoler les résultats à une plus grande échelle (résultats à l'échelle européenne par exemple et non uniquement française).

Dans un objectif de promotion de la recherche sur le PTI et notamment en pharmacoépidémiologie, le consortium européen de recherche sur le PTI (ERCI), fondé en juin 2019, a recensé et décrit les cohortes cliniques existantes en Europe afin d'évaluer les possibilités d'extractions communes de données (264). Cette stratégie a été préférée à la création d'un registre *de novo* au niveau européen dont la réalisation serait longue, coûteuse et concurrentielle avec les cohortes cliniques existantes.

Au total, il existe actuellement douze cohortes cliniques incluant des patients atteints de PTI au niveau européen. Cependant, il existe une grande hétérogénéité dans les populations (patients incidents ou non, population pédiatrique, de femmes enceintes...), la nature des données collectées (degré de détails des expositions médicamenteuses) et le schéma de recueil (prospectif ou rétrospectif) rendant impossible une extraction commune de toutes les bases : les sources et les variables devront être choisies en fonction de la question de recherche.

Dans un objectif de recherche, ces extractions sont permises à condition de respecter le RGPD (263). Il est ainsi nécessaire d'informer les patients quant à leurs droits sur les données collectées, de recueillir leur non-opposition, de pseudonymiser les données, de n'extraire que les données minimales nécessaires à l'étude, de s'assurer que le transfert et le stockage des données respectent un niveau de protection de ces données sensibles respectant la législation en vigueur au sein de chaque pays.

Une étude de faisabilité nécessitant l'extraction commune des données de trois registres cliniques dont le registre CARMEN-France est actuellement en cours. Elle vise à évaluer les caractéristiques cliniques, le risque de passage à la chronicité et ses déterminants ainsi que la prise en charge du PTI chez les adolescents et les jeunes adultes. Cette étude nécessite une harmonisation des définitions notamment de la maladie chronique et des variables issues des bases de données.

La prochaine étape du groupe ERCI est de travailler à la standardisation des structures et variables recueillies dans les différents registres, selon la démarche décrite par l'OMOP-CDM (*Observational medical outcomes partnership - Common Data Model*) au sein de la communauté open-source *Observational Health Data Sciences and Informatics* (OHDSI) (265).

6.2.3. Etudes en parallèles

Conduire des analyses en parallèles dans deux ou plusieurs pays européens puis fusionner les résultats de données agrégées en utilisant des protocoles de méta-analyses apparaît être une solution plus facilement opérante, rapide et moins coûteuse que l'extraction commune des données permettant de répondre à certains objectifs de recherche à condition que les populations de chacune des bases de données soient suffisantes en effectif. Cela permet également de s'affranchir de certaines limites réglementaires dans chacun des pays. Notre équipe développe cette approche dans des cohortes médico-administratives nationales française (SNDS) et danoise dans l'AHAI et le PTI pour évaluer le risque d'AVC (AHAI) (72) et de cancer (AHAI et PTI). Un protocole commun a été écrit avec les deux équipes, avec une méthode propre à chaque base de données pour l'identification des patients, événements et covariables. Les

périodes d'études et les plans d'analyses statistiques sont identiques, permettant de comparer les résultats entre pays (renforcement immédiat de la validité des résultats en cas de résultats similaires) et d'augmenter la précision des mesures par méta-analyse.

7. Conclusion générale

Ces travaux de thèse avaient pour objectif de répondre à trois inconnues concernant les risques médicamenteux et le PTI de l'adulte. Ils fournissent des résultats importants pour la pratique clinique sur ces questions : l'absence de risque de chirurgie de cataracte sous eltrombopag, la mesure du risque de thrombose veineuse et artérielle avec les différents traitements du PTI ainsi que l'impact des autres facteurs de risques de thrombose dans cette population, et l'absence de risque de PTI à l'échelon populationnel après vaccination antigrippale. Cette thèse ouvre également le champ à de nouveaux travaux pharmacoépidémiologiques sur le PTI, sur l'évaluation du risque thrombotique selon les AR-TPO et le risque de PTI après vaccination contre la COVID-19. Plus largement, ces travaux ont permis de mettre en évidence les avantages et limites du SNDS dans l'étude des maladies rares.

Ils ouvrent sur deux travaux méthodologiques de grande ampleur pour notre équipe afin de favoriser la recherche pharmacoépidémiologique dans le PTI : l'enrichissement par les données du SNDS des cohortes cliniques, et la combinaison de bases de données à l'échelle européenne.

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;113:2386-93. doi: 10.1182/blood-2008-07-162503.
2. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, et al. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009;113:6511-21. doi: 10.1182/blood-2009-01-129155.
3. 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. doi: 10.1002/ajh.21616.
4. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2009;145:235-44. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x.
5. Terrell DR, Johnson KK, Vesely SK, et al. Is immune thrombocytopenic purpura less common among black Americans? *Blood*. 2005;105:1368-9. doi: 10.1182/blood-2004-09-3418.
6. Landgren O, Gridley G, Fears TR, et al. Immune thrombocytopenic purpura does not exhibit a disparity in prevalence between African American and White veterans. *Blood*. 2006;108:1111-2. doi: 10.1182/blood-2006-03-010405.
7. Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 2014;124:3308-15. doi: 10.1182/blood-2014-05-578336.
8. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH, et al. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet*. 2001;358:2122-5. doi: 10.1016/S0140-6736(01)07219-1.
9. Moulis G, Guénin S, Limal N, et al. Seasonal variations of incident primary immune thrombocytopenia in adults: An ecological study. *Eur J Intern Med*. 2017;37:e26-8. doi: 10.1016/j.ejim.2016.09.025.
10. Bennett D, Hodgson ME, Shukla A, et al. Prevalence of diagnosed adult immune thrombocytopenia in the United Kingdom. *Adv Ther*. 2011;28:1096-104. doi: 10.1007/s12325-011-0084-3.
11. Laster AJ, Conley CL, Kickler TS, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in monozygotic twins: genetic factors predisposing to ITP. *N Engl J Med*. 1982;307:1495-8. doi: 10.1056/NEJM198212093072406.
12. Audia S, Mahévas M, Samson M, et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev*. 2017;16:620-32. doi: 10.1016/j.autrev.2017.04.012.
13. Rand ML, Wright JF. Virus-associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci*. 1998;19:253-9. doi: 10.1016/s0955-3886(98)00039-3.

14. Alonso-Beato R, Morales-Ortega A, Fernández FJD la H, et al. Immune thrombocytopenia and COVID-19: Case report and review of literature. *Lupus*. 2021;30:1515-21. doi: 10.1177/09612033211021161.
15. Lee E-J, Liu X, Hou M, et al. Immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol*. 2021;193:1093-5. doi: 10.1111/bjh.17457.
16. George JN, Raskob GE, Shah SR, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med*. 1998;129:886-90. doi: 10.7326/0003-4819-129-11_part_1-199812010-00009.
17. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;153-8. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.153.
18. 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*. 2010;33:65-72. doi: 10.2165/11530350-000000000-00000.
19. Moulis G, Sommet A, Sailer L, et al. Drug-induced immune thrombocytopenia: A descriptive survey in the French Pharmacovigilance database. *Platelets*. 2012;23:490-4. doi: 10.3109/09537104.2011.633179.
20. Vayne C, Guéry E-A, Rollin J, et al. Pathophysiology and Diagnosis of Drug-Induced Immune Thrombocytopenia. *J Clin Med*. 2020;9:2212. doi: 10.3390/jcm9072212.
21. Perricone C, Ceccarelli F, Nesher G, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: a review of reported cases. *Immunol Res*. 2014;60:226-35. doi: 10.1007/s12026-014-8597-x.
22. Lee E-J, Cines DB, Gernsheimer T, et al. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Hematol*. 2021;96:534-7. doi: 10.1002/ajh.26132.
23. Gordon SF, Clothier HJ, Morgan H, et al. Immune thrombocytopenia following immunisation with Vaxzevria ChadOx1-S (AstraZeneca) vaccine, Victoria, Australia. *Vaccine*. 2021;39:7052-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.10.030.
24. Black C, Kaye JA, Jick H. MMR vaccine and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55:107-11. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01790.x.
25. Farrington P, Rush M, Miller E, et al. A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. *Lancet*. 1995;345:567-9. doi: 10.1016/S0140-6736(95)90471-9.
26. Miller E, Waight P, Farrington C, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child*. 2001;84:227-9. doi: 10.1136/adc.84.3.227.
27. France EK, Glanz J, Xu S, et al. Risk of Immune Thrombocytopenic Purpura After Measles-Mumps-Rubella Immunization in Children. *Pediatrics*. 2008;121:e687-92. doi: 10.1542/peds.2007-1578.

28. Mantadakis E, Farmaki E, Buchanan GR. Thrombocytopenic Purpura after Measles-Mumps-Rubella Vaccination: A Systematic Review of the Literature and Guidance for Management. *J Pediatr*. 2010;156:623-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.10.015.
29. Andrews N, Stowe J, Miller E, et al. A collaborative approach to investigating the risk of thrombocytopenic purpura after measles–mumps–rubella vaccination in England and Denmark. *Vaccine*. 2012;30:3042-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.06.009.
30. O’Leary ST, Glanz JM, McClure DL, et al. The Risk of Immune Thrombocytopenic Purpura After Vaccination in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2012;129:248-55. doi: 10.1542/peds.2011-1111.
31. Perez-Vilar S, Weibel D, Sturkenboom M, et al. Enhancing global vaccine pharmacovigilance: Proof-of-concept study on aseptic meningitis and immune thrombocytopenic purpura following measles-mumps containing vaccination. *Vaccine*. 2017; doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.012.
32. Lafaurie M, Baricault B, Lapeyre-Mestre M, et al. Risk of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia in Children. Nationwide Case Cross-over and Self-Controlled Case Series Studies in France. *Blood*. 2018;132:738-738. doi: 10.1182/blood-2018-99-110522.
33. Garbe E, Andersohn F, Brönder E, et al. Drug-induced immune thrombocytopaenia: results from the Berlin Case–Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:821-32. doi: 10.1007/s00228-011-1184-3.
34. 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. doi: 10.1182/blood-2012-05-431098.
35. He R, Reid DM, Jones CE, et al. Spectrum of Ig Classes, Specificities, and Titers of Serum Antiglycoproteins in Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Blood*. 1994;83:1024-32. doi: 10.1182/blood.V83.4.1024.1024.
36. van Leeuwen EF, Van Der Ven JThM, Engelfriet CP, et al. Specificity of Autoantibodies in Autoimmune Thrombocytopenia. *Blood*. 1982;59:23-6. doi: 10.1182/blood.V59.1.23.23.
37. 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;124:2858-66. doi: 10.1182/blood-2014-03-563445.
38. Zhang J, Ma D, Zhu X, et al. Elevated profile of Th17, Th1 and Tc1 cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2009;94:1326-9. doi: 10.3324/haematol.2009.007823.
39. Rocha AMC, Souza C, Rocha GA, et al. The levels of IL-17A and of the cytokines involved in Th17 cell commitment are increased in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2011;96:1560-4. doi: 10.3324/haematol.2011.046417.
40. Olsson B, Andersson P-O, Jernås M, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med*. 2003;9:1123-4. doi: 10.1038/nm921.

41. McMillan R, Nugent D. The effect of antiplatelet autoantibodies on megakaryocytopoiesis. *Int J Hematol*. 2005;81:94-9. doi: 10.1532/ijh97.04168.
42. Li S, Wang L, Zhao C, et al. CD8+ T cells suppress autologous megakaryocyte apoptosis in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2007;139:605-11. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06737.x.
43. Kuter DJ, Beeler DL, Rosenberg RD. The purification of megapoietin: a physiological regulator of megakaryocyte growth and platelet production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:11104-8. doi: 10.1073/pnas.91.23.11104.
44. Audia S, Mahevas M, Bonnotte B. Thrombopénie immunologique : de la physiopathologie aux traitements. *Rev Médecine Interne*. 2021;42:16-24. doi: 10.1016/j.revmed.2020.06.020.
45. Haute Autorité de Santé (HAS). Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) - Purpura thrombopénique immunologique. 2017. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir36/pnds-_purpura_thrombopenique_immunologique.pdf. Consulté le 14 février 2022.
46. Buchanan GR. Bleeding signs in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25 Suppl 1:S42-46. doi: 10.1097/00043426-200312001-00010.
47. 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.
48. Piel-Julian M-L, Mahévas M, Germain J, et al. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost JTH*. 2018;16:1830-42. doi: 10.1111/jth.14227.
49. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3:3780-817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812.
50. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3:3829-66. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966.
51. Adelborg K, Kristensen NR, Nørgaard M, et al. Cardiovascular and bleeding outcomes in a population-based cohort of patients with chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost JTH*. 2019;17:912-24. doi: 10.1111/jth.14446.
52. Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? *Am J Hematol*. 2016;91:39-45. doi: 10.1002/ajh.24234.
53. Swan D, Newland A, Rodeghiero F, et al. Thrombosis in immune thrombocytopenia - current status and future perspectives. *Br J Haematol*. 2021;194:822-34. doi: 10.1111/bjh.17390.
54. Ruggeri M, Tosi 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;12:1266-73. doi: 10.1111/jth.12636.

55. Garabet L, Henriksson CE, Lozano ML, et al. Markers of endothelial cell activation and neutrophil extracellular traps are elevated in immune thrombocytopenia but are not enhanced by thrombopoietin receptor agonists. *Thromb Res.* 2020;185:119-24. doi: 10.1016/j.thromres.2019.11.031.
56. Garabet L. Effect of thrombopoietin receptor agonists on coagulation and fibrinolysis in patients with immune thrombocytopenia. [Online PhD thesis]. Oslo (Norway) : University of Oslo; 2021. Disponible à : <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/88077/1/PhD-Garabet-2021.pdf>. Consulté le 14 février 2022.
57. Fuchs TA, Brill A, Wagner DD. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:1777-83. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.242859.
58. 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;95:1167-75. doi: 10.3324/haematol.2009.018390.
59. 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;152:360-2. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08418.x.
60. Zöller B, Li X, Sundquist J, et al. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet Lond Engl.* 2012;379:244-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61306-8.
61. 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;135:50-7. doi: 10.1016/j.thromres.2014.10.012.
62. Nørgaard M, Cetin K, Maegbaek ML, et al. Risk of arterial thrombotic and venous thromboembolic events in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Scandinavian population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2016;174:639-42. doi: 10.1111/bjh.13787.
63. Moulis G, Comont T, Adoue D. New insights into the epidemiology of immune thrombocytopenia in adult patients: Impact for clinical practice. *Rev Med Interne.* 2021;42:11-5. doi: 10.1016/j.revmed.2020.05.018.
64. 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;159:109-11. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09231.x.
65. Enger C, Bennett D, Forssen U, et al. Comorbidities in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia. *Int J Hematol.* 2010;92:289-95. doi: 10.1007/s12185-010-0636-3.
66. Chandan JS, Thomas T, Lee S, et al. The association between idiopathic thrombocytopenic purpura and cardiovascular disease: a retrospective cohort study. *J Thromb Haemost JTH.* 2018;16:474-80. doi: 10.1111/jth.13940.

67. Moulis G, Audemard-Verger A, Arnaud L, et al. Risk of thrombosis in patients with primary immune thrombocytopenia and antiphospholipid antibodies: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2016;15:203-9. doi: 10.1016/j.autrev.2015.11.001.
68. Audia S, Grienay N, Mounier M, et al. Evans' Syndrome: From Diagnosis to Treatment. *J Clin Med.* 2020;9. doi: 10.3390/jcm9123851.
69. Ungprasert P, Tanratana P, Srivali N. Autoimmune hemolytic anemia and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2015;136:1013-7. doi: 10.1016/j.thromres.2015.09.004.
70. Zöller B, Li X, Sundquist J, et al. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *BMC Neurol.* 2012;12:41. doi: 10.1186/1471-2377-12-41.
71. Maquet J, Lafaurie M, Walter O, et al. Epidemiology of autoimmune hemolytic anemia: A nationwide population-based study in France. *Am J Hematol.* 2021;96:E291-3. doi: 10.1002/ajh.26213.
72. Hansen DL, Maquet J, Lafaurie M, et al. Increased Risk of Ischemic Stroke Amongst Patients with Primary Autoimmune Hemolytic Anemia in Denmark and France. *Blood.* 2021;138:849. doi: 10.1182/blood-2021-151615.
73. Fattizzo B, Michel M, Giannotta JA, et al. Evans syndrome in adults: an observational multicenter study. *Blood Adv.* 2021;5:5468-78. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005610.
74. Sandvad M, Pedersen EA, Frederiksen H, et al. Risk of infection in adult patients with primary immune thrombocytopenia (ITP): a systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2021;1-14. doi: 10.1080/17474086.2021.1976635.
75. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, et al. Infections in non-splenectomized persistent or chronic primary immune thrombocytopenia adults: risk factors and vaccination effect. *J Thromb Haemost.* 2017;15:785-91. doi: 10.1111/jth.13622.
76. 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;117:3514-20. doi: 10.1182/blood-2010-10-312819.
77. Frederiksen H, Maegbaek ML, Nørgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2014;166:260-7. doi: 10.1111/bjh.12869.
78. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics, 13th edition. New-York : Mc Graw Hill Education; 2018. 1440 pp.
79. Stahn C, Buttgerit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4:525-33. doi: 10.1038/ncprheum0898.
80. Gernsheimer T, Stratton J, Ballem PJ, et al. Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1989;320:974-80. doi: 10.1056/NEJM198904133201505.

81. Kitchens CS. Amelioration of endothelial abnormalities by prednisone in experimental thrombocytopenia in the rabbit. *J Clin Invest.* 1977;60:1129-34. doi: 10.1172/JCI108864.
82. 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.
83. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2016;3:e489-96. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30109-0.
84. Essilini A, Comont T, Germain J, et al. Intérêt d'initier la corticothérapie à dose conventionnelle par méthylprednisolone intraveineuse dans le purpura thrombopénique immunologique nouvellement diagnostiqué de l'adulte. *Rev Med Int.* 2016;37:A138. doi: 10.1016/j.revmed.2016.10.131.
85. Rice JB, White AG, Scarpati LM, et al. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clin Ther.* 2017;39:2216-29. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.09.011.
86. Feudjo-Tepie MA, Hall SA, Logie J, et al. Risk of cataract among idiopathic thrombocytopenic purpura patients in the UK general practice research database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18:380-5. doi: 10.1002/pds.1723.
87. van Zaane B, Nur E, Squizzato A, et al. Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant, anti-coagulant and fibrinolytic factors. *J Thromb Haemost JTH.* 2010;8:2483-93. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04034.x.
88. Brotman DJ, Girod JP, Posch A, et al. Effects of short-term glucocorticoids on hemostatic factors in healthy volunteers. *Thromb Res.* 2006;118:247-52. doi: 10.1016/j.thromres.2005.06.006.
89. 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. doi: 10.1136/bmj.e4928.
90. Van Zaane B, Nur E, Squizzato A, et al. Hypercoagulable state in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2743-50. doi: 10.1210/jc.2009-0290.
91. Stuijver DJF, van Zaane B, Feelders RA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: a multicenter cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3525-32. doi: 10.1210/jc.2011-1661.
92. 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;173:743-52. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.122.
93. Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ.* 2017;357:j1415. doi: 10.1136/bmj.j1415.
94. Ayodele OA, Cabral HJ, McManus DD, et al. Glucocorticoids and Risk of Venous Thromboembolism in Asthma Patients Aged 20–59 Years in the United Kingdom's CPRD 1995–2015. *Clin Epidemiol.* 2022;Volume 14:83-93. doi: 10.2147/CLEP.S341048.

95. Calvo-Alén J, Toloza SMA, Fernández M, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2060-8. doi: 10.1002/art.21149.
96. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet Lond Engl*. 1981;1:1228-31. doi: 10.1016/s0140-6736(81)92400-4.
97. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 2001;345:747-55. doi: 10.1056/NEJMra993360.
98. Dwyer JM. Manipulating the immune system with immune globulin. *N Engl J Med*. 1992;326:107-16. doi: 10.1056/NEJM199201093260206.
99. Schiavotto C, Ruggeri M, Rodeghiero F. Adverse reactions after high-dose intravenous immunoglobulin: incidence in 83 patients treated for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and review of the literature. *Haematologica*. 1993;78:35-40.
100. Sewell WAC, Kerr J, Behr-Gross M-E, et al. European consensus proposal for immunoglobulin therapies. *Eur J Immunol*. 2014;44:2207-14. doi: 10.1002/eji.201444700.
101. Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1997;8:1788-94. doi: 10.1681/ASN.V8111788.
102. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology*. 1994;44:223-6. doi: 10.1212/wnl.44.2.223.
103. Späth PJ, Granata G, La Marra F, et al. On the Dark Side of Therapies with Immunoglobulin Concentrates: The Adverse Events. *Front Immunol*. 2015;6:11. doi: 10.3389/fimmu.2015.00011.
104. Katz U, Shoenfeld Y. Review: intravenous immunoglobulin therapy and thromboembolic complications. *Lupus*. 2005;14:802-8. doi: 10.1191/0961203303lu2168rr.
105. Food and Drug Administration (FDA) - Safety Communication: New boxed warning for thrombosis related to human immune globulin products. November 2013. Disponible à : <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112095644/http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm375096.htm>. Consulté le 14 févr 2022.
106. Darnige L, Lillo-Le Louët A. [Treatments with immunoglobulin and thrombotic adverse events]. *Rev Med Interne*. 2014;35:39-44. doi: 10.1016/j.revmed.2013.07.006.
107. Paran D, Herishanu Y, Elkayam O, et al. Venous and arterial thrombosis following administration of intravenous immunoglobulins. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2005;16:313-8. doi: 10.1097/01.mbc.0000172694.85233.a8.

108. Marie I, Maurey G, Hervé F, et al. Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2006;155:714-21. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07390.x.
109. Daniel GW, Menis M, Sridhar G, et al. Immune globulins and thrombotic adverse events as recorded in a large administrative database in 2008 through 2010. *Transfusion (Paris)*. 2012;52:2113-21. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03589.x.
110. Ammann EM, Jones MP, Link BK, et al. Intravenous immune globulin and thromboembolic adverse events in patients with hematologic malignancy. *Blood*. 2016;127:200-7. doi: 10.1182/blood-2015-05-647552.
111. Ammann EM, Chrischilles EA, Carnahan RM, et al. Self-controlled assessment of thromboembolic event (TEE) risk following intravenous immune globulin (IGIV) in the U.S. (2006–2012). *J Thromb Thrombolysis*. 2021;[online]. doi: 10.1007/s11239-021-02610-4.
112. Jin PH, Shin SC, Dhamoon MS. Risk of thrombotic events after inpatient intravenous immunoglobulin or plasma exchange for neurologic disease: A case-crossover study. *Muscle Nerve*. 2020;62:327-32. doi: 10.1002/mus.26884.
113. Moulis G, Germain J, Comont T, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am J Hematol*. 2017;92:493-500. doi: 10.1002/ajh.24702.
114. Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la Commission de la Transparence du 8 septembre 2021 - DOPTelet20 mg (avatrombopag). Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3287338/fr/doptelet20-mg-avatrombopag. Consulté le 14 févr 2021.
115. Imbach P, Crowther M. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2011;365:734-41. doi: 10.1056/NEJMct1014202.
116. 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;37:1030-7. doi: 10.1016/j.exphem.2009.06.011.
117. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med*. 2006;355:1672-81. doi: 10.1056/NEJMoa054626.
118. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2007;357:2237-47. doi: 10.1056/NEJMoa073275.
119. 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;371:395-403. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60203-2.
120. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009;113:2161-71. doi: 10.1182/blood-2008-04-150078.

121. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2010;363:1889-99. doi: 10.1056/NEJMoa1002625.
122. 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;377:393-402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2.
123. Wang L, Gao Z, Chen X-P, et al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:39003. doi: 10.1038/srep39003.
124. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, et al. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica*. 2019;104:1112-23. doi: 10.3324/haematol.2018.212845.
125. Arai Y, Matsui H, Jo T, et al. Comparison of treatments for persistent/chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Platelets*. 2019;30:946-56. doi: 10.1080/09537104.2018.1543864.
126. Ebbo M, Rivière E, Godeau B. [Adult immune thrombocytopenia and thrombopoietin receptor agonist: Ten years later]. *Rev Med Interne*. 2021;42:38-45. doi: 10.1016/j.revmed.2020.05.017.
127. Khellaf M, Viallard J-F, Hamidou M, et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2013;98:881-7. doi: 10.3324/haematol.2012.074633.
128. Cantoni S, Carpenedo M, Mazzucconi MG, et al. Alternate use of thrombopoietin receptor agonists in adult primary immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey from Italian hematology centers. *Am J Hematol*. 2018;93:58-64. doi: 10.1002/ajh.24935.
129. 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;165:865-9. doi: 10.1111/bjh.12888.
130. Lucchini E, Palandri F, Volpetti S, et al. Eltrombopag second-line therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia in an attempt to achieve sustained remission off-treatment: results of a phase II, multicentre, prospective study. *Br J Haematol*. 2021;193:386-96. doi: 10.1111/bjh.17334.
131. Mahevas M, Guillet S, Viallard J-F, et al. Rate of Prolonged Response after Stopping Thrombopoietin-Receptor Agonists Treatment in Primary Immune Thrombocytopenia (ITP): Results from a Nationwide Prospective Multicenter Interventional Study (STOPAGO). *Blood*. 2021;138:583. doi: 10.1182/blood-2021-152767.
132. Moulis G, Germain J, Rueter M, et al. Eltrombopag in adult patients with immune thrombocytopenia in the real-world in France, including off-label use before 6 months of disease duration: The multicenter, prospective ELEXTRA study. *Am J Hematol*. 2022;97:E40-4. doi: 10.1002/ajh.26404.

133. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood*. 2017;130:2527-36. doi: 10.1182/blood-2017-04-748707.
134. Faillie J-L. [Case-non case studies: Principles, methods, bias and interpretation]. *Thérapie*. 2018;73:247-55. doi: 10.1016/j.therap.2017.08.006.
135. 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;161:411-23. doi: 10.1111/bjh.12260.
136. Ramaswamy K, Hsieh L, Leven E, et al. Thrombopoietic agents for the treatment of persistent and chronic immune thrombocytopenia in children. *J Pediatr*. 2014;165:600-605.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.03.060.
137. Catalá-López F, Corrales I, Martín-Serrano G, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:421-9. doi: 10.1016/j.medcli.2011.11.023.
138. Catalá-López F, Corrales I, de la Fuente-Honrubia C, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:511-9. doi: 10.1016/j.medcli.2015.03.014.
139. Weber E, Moulis G, Mahévas M, et al. Thromboses sous agonistes du récepteur de la thrombopoïétine au cours du purpura thrombopénique immunologique. Étude rétrospective multicentrique en France. *Rev Médecine Interne*. 2017;38:167-75. doi: 10.1016/j.revmed.2016.09.016.
140. Haselboeck J, Kaider A, Pabinger I, et al. Function of eltrombopag-induced platelets compared to platelets from control patients with immune thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2013;109:676-83. doi: 10.1160/TH12-07-0522.
141. Garabet L, Ghanima W, Monceyron Jonassen C, et al. Effect of thrombopoietin receptor agonists on markers of coagulation and P-selectin in patients with immune thrombocytopenia. *Platelets*. 2019;30:206-12. doi: 10.1080/09537104.2017.1394451.
142. Garabet L, Ghanima W, Hellum M, et al. Increased microvesicle-associated thrombin generation in patients with immune thrombocytopenia after initiation of thrombopoietin receptor agonists. *Platelets*. 2020;31:322-8. doi: 10.1080/09537104.2019.1639655.
143. Hodge WG, Whitcher JP, Satariano W. Risk factors for age-related cataracts. *Epidemiol Rev*. 1995;17:336-46. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036197.
144. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. *Control Clin Trials*. 1999;20:573-600. doi: 10.1016/s0197-2456(99)00031-8.

145. Cooper N, Wong R, Brainsky A, et al. Rate of Cataracts Across the Eltrombopag Clinical Studies in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia. *Blood*. 2011;118:1164. doi: 10.1182/blood.V118.21.1164.1164.
146. Bussel JB, Saleh MN, Vasey SY, et al. Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol*. 2013;160:538-46. doi: 10.1111/bjh.12169.
147. Birocchi S, Podda GM, Manzoni M, et al. Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review. *Platelets*. 2021;32:216-26. doi: 10.1080/09537104.2020.1745168.
148. Lindquist M. Vigibase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Inf J*. 2008;42:409-19. doi: 10.1177/009286150804200501.
149. Gibiansky E, Zhang J, Williams D, et al. Population pharmacokinetics of eltrombopag in healthy subjects and patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Clin Pharmacol*. 2011;51:842-56. doi: 10.1177/0091270010375427.
150. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) - Nos missions - Médicaments biosimilaires. Disponible à : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-biosimilaires>. Consulté le 14 févr 2022.
151. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) - Actualité - Décision du 04/03/2019 modifiant la recommandation temporaire d'utilisation (RTU) des spécialités à base de RITUXIMAB dans le traitement du purpura thrombocytopénique immunologique (PTI) sévère, réfractaire aux autres traitements. Disponible à : <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-04-03-2019-modifiant-la-recommandation-temporaire-dutilisation-rtu-des-specialites-a-base-de-rituximab-dans-le-traitement-du-purpura-thrombocytopenique-immunologique-pti-severe-refractaire-aux-autres-traitements>. Consulté le 14 févr 2022.
152. Ministère des Solidarités et de la Santé - Recommandation temporaire d'utilisation (RTU). Disponible à : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/recommandation-temporaire-d-utilisation-rtu>. Consulté le 14 févr 2022.
153. Stasi R, Del Poeta G, Stipa E, et al. Response to B-cell-depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2007;110:2924-30. doi: 10.1182/blood-2007-02-068999.
154. Stasi R, Pagano A, Stipa E, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001;98:952-7. doi: 10.1182/blood.V98.4.952.
155. 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. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09169.x.

156. 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. doi: 10.1182/blood-2011-11-393975.
157. 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. doi: 10.1002/ajh.23580.
158. 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;124:3228-36. doi: 10.1182/blood-2014-06-582346.
159. Ghanima W, Khelif A, Waage A, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015;385:1653-61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61495-1.
160. Deshayes S, Khellaf M, Zarour A, et al. Long-term safety and efficacy of rituximab in 248 adults with immune thrombocytopenia: Results at 5 years from the French prospective registry ITP-ritux. *Am J Hematol*. 2019;94:1314-24. doi: 10.1002/ajh.25632.
161. 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. doi: 10.7326/0003-4819-146-1-200701020-00006.
162. Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2015;2:e75-81. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00003-4.
163. Marangon M, Vianelli N, Palandri F, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol*. 2017;98:371-7. doi: 10.1111/ejh.12839.
164. Deshayes S, Mahévas M, Godeau B. Rituximab and immune thrombocytopenia in adults: The state of knowledge 20 years later. *Rev Med Interne*. 2021;42:32-7. doi: 10.1016/j.revmed.2020.05.016.
165. Mahévas M, Ebbo M, Audia S, et al. Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2013;88:858-61. doi: 10.1002/ajh.23518.
166. 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;13:1055-63. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.036.
167. Doan CA, Bouroncle BA, Wiseman BK. Idiopathic and secondary thrombocytopenic purpura: clinical study and evaluation of 381 cases over a period of 28 years. *Ann Intern Med*. 1960;53:861-76. doi: 10.7326/0003-4819-53-5-861.

168. Chater C, Terriou L, Duhamel A, et al. Reemergence of Splenectomy for ITP Second-line Treatment? *Ann Surg*. 2016;264:772-7. doi: 10.1097/SLA.0000000000001912.
169. Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP. *Br J Haematol*. 2018;181:183-95. doi: 10.1111/bjh.15090.
170. Thomsen RW, Wm S, Dk F, et al. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2009;151. doi: 10.7326/0003-4819-151-8-200910200-00008.
171. Crary SE, Buchanan GR. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. *Blood*. 2009;114:2861-8. doi: 10.1182/blood-2009-04-210112.
172. McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood*. 2004;104:956-60. doi: 10.1182/blood-2003-11-3908.
173. 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.
174. Boyle S, White RH, Brunson A, et al. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013;121:4782-90. doi: 10.1182/blood-2012-12-467068.
175. 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. doi: 10.3324/haematol.2012.075648.
176. Thai L-H, Mahévas M, Roudot-Thoraval F, et al. Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e5098. doi: 10.1097/MD.0000000000005098.
177. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158:585-93. doi: 10.1001/archinte.158.6.585.
178. Bolton-Maggs PHB, George JN. Immune Thrombocytopenia Treatment. *N Engl J Med*. 2021;385:948-50. doi: 10.1056/NEJMe2110953.
179. Bradbury CA, Pell J, Hill Q, et al. Mycophenolate Mofetil for First-Line Treatment of Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2021;385:885-95. doi: 10.1056/NEJMoa2100596.
180. European Medicines Agency (EMA) - European public assessment report (EPAR) - Tavlesse (fostamatinib). 2020. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tavlesse>. Consulté le 14 févr 2022.
181. Connell NT, Berliner N. Fostamatinib for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Blood*. 2019;133:2027-30. doi: 10.1182/blood-2018-11-852491.

182. Boccia R, Cooper N, Ghanima W, et al. Fostamatinib is an effective second-line therapy in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2020;190:933-8. doi: 10.1111/bjh.16959.
183. Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la Commission de la transparence du 16 décembre 2020 - TAVLESSE (fostamatinib). Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18722_TAVLESSE_PIC_INS_AvisDef_CT18722_EPI709.pdf. Consulté le 14 février 2022.
184. Cooper N, Altomare I, Thomas MR, et al. Assessment of thrombotic risk during long-term treatment of immune thrombocytopenia with fostamatinib. *Ther Adv Hematol*. 2021;12:20406207211010876. doi: 10.1177/20406207211010875.
185. Mahévas M, Audia S, Viallard J-F. Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique multiréfractaire. *Rev Médecine Interne*. 2021;42:46-9. doi: 10.1016/j.revmed.2020.10.378.
186. Mageau A, Terriou L, Ebbo M, et al. Splenectomy for Primary Immune Thrombocytopenia revisited in the era of Thrombopoietin Receptor Agonists: new insights for an old treatment. *Am J Hematol*. 2021; doi: 10.1002/ajh.26378.
187. Maquet J, Lafaurie M, Sailler L, et al. Correspondence on « Risk of systemic lupus erythematosus after immune thrombocytopenia and autoimmune haemolytic anaemia: a nationwide French study ». *Ann Rheum Dis*. 2020; doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219470.
188. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L, et al. 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. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.017.
189. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Mahévas M, et al. 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. doi: 10.1002/ajh.23930.
190. Moulis G, Palmaro A, Sailler L, et al. Corticosteroid Risk Function of Severe Infection in Primary Immune Thrombocytopenia Adults. A Nationwide Nested Case-Control Study. *PloS One*. 2015;10:e0142217. doi: 10.1371/journal.pone.0142217.
191. Loi n°98-1194 du 23 décembre 1998 de financement de la sécurité sociale pour 1999. Journal Officiel de La République Française. Disponible à : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000392993/>.
192. Assurance maladie - Présentation du système national des données de santé (SNDS). Disponible à : <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/presentation-snds/presentation-systeme-national-donnees-sante-snds>. Consulté le 14 févr 2022.
193. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, et al. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Médecine Interne*. 2015;36:411-7. doi: 10.1016/j.revmed.2014.11.009.
194. Goldberg M, Carton M, Gourmelen J, et al. [The opening of the French national health database: Opportunities and difficulties. The experience of the Gazel and Constances cohorts]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2016;64:313-20. doi: 10.1016/j.respe.2016.02.010.

195. Bezin J, Duong M, Lassalle R, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26:954-62. doi: 10.1002/pds.4233.
196. Goldberg M. [Promoting the use of the French national health database (SNIIRAM)]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2017;65 Suppl 4:S141-3. doi: 10.1016/j.respe.2017.01.118.
197. Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. Journal Officiel de la République Française. Disponible à : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000031912641>. 2016-41 janv 26, 2016.
198. Health Data Hub. Documentation du SNDS. Qu'est-ce que le SNDS ? Disponible à : <https://documentation-snds.health-data-hub.fr/introduction/01-snds.html#a-quoi-le-snds-peut-il-servir>. Consulté le 14 févr 2022.
199. Code de la Santé Publique. Partie Législative. Livre IV. Titre VI. Chapitre Ier : Système national des données de santé (Articles L1461-1 à L1461-7) - Journal Officiel de la République Française. Disponible à : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000031923877/#LEGISCTA000031923880. Consulté le 17 janv 2022.
200. Loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé. Journal Officiel de la République. Disponible à : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000038821260/>. 2019-774 juill 24, 2019.
201. Décret n° 2021-848 du 29 juin 2021 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé ». Journal Officiel de la République Française. Disponible à : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043715694>. juin 29, 2021.
202. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH). Disponible à : <https://www.atih.sante.fr/>. Consulté le 14 févr 2021.
203. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH). Guide méthodologique de production des informations relatives à l'activité médicale et sa facturation en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie. Janvier 2010. Disponible à : https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/1297/Guide_methodo_PMSI-MCO_2010_2.pdf. Consulté le 14 février 2022.
204. Health Data Hub. Documentation du SNDS - Appariement indirect entre les informations des causes de décès et les données de santé. Disponible à : https://documentation-snds.health-data-hub.fr/formation_snds/documents_cnam/guide_cepidc/2-chap2causesdeces.html#methode-d-appariement-indirect-des-donnees-de-2013-a-2015. Consulté le 14 févr 2022.
205. 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;260:605-13. doi: 10.1007/s00415-012-6686-0.
206. Bezin J, Girodet P-O, Rambelomanana S, et al. Choice of ICD-10 codes for the identification of acute coronary syndrome in the French hospitalization database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015;29:586-91. doi: 10.1111/fcp.12143.

207. Giroud M, Hommel M, Benzenine E, et al. Positive Predictive Value of French Hospitalization Discharge Codes for Stroke and Transient Ischemic Attack. *Eur Neurol*. 2015;74:92-9. doi: 10.1159/000438859.
208. Prat M, Derumeaux H, Sailer L, et al. Positive predictive values of peripheral arterial and venous thrombosis codes in French hospital database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2018;32:108-13. doi: 10.1111/fcp.12326.
209. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
210. Bannay A. Adaptation aux données du SNIIRAM chaîné au PMSI du score de comorbidité de Charlson et valeur pronostique à un an [other]. Université de Lorraine; page non renseigné.
211. Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, et al. The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med Care*. 2016;54:188-94. doi: 10.1097/MLR.0000000000000471.
212. Palmaro A, Moulis G, Despas F, et al. Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016;30:616-24. doi: 10.1111/fcp.12214.
213. Palmaro A, Boucherie Q, Dupouy J, et al. Immeasurable time bias due to hospitalization in medico-administrative databases: which impact for pharmacoepidemiological studies? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26:544-53. doi: 10.1002/pds.4193.
214. Moulis G, Sailer L, Adoue D, et al. Pharmacoepidemiology of Immune Thrombocytopenia: protocols of FAITH and CARMEN studies. *Thérapie*. 2014;69:437-48. doi: 10.2515/therapie/2014056.
215. Moulis G, Germain J, Adoue D, et al. Validation of immune thrombocytopenia diagnosis code in the French hospital electronic database. *Eur J Intern Med*. 2016;32:e21-2. doi: 10.1016/j.ejim.2016.02.021.
216. 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. doi: 10.1182/blood-2009-06-225565.
217. Mezaache S, Derumeaux H, Ferraro P, et al. Validation of an algorithm identifying incident primary immune thrombocytopenia in the French national health insurance database. *Eur J Haematol*. 2017;99:344-9. doi: 10.1111/ejh.12926.
218. Maquet J, Derumeaux H, Lapeyre-Mestre M, et al. Validation of hemolytic anemia discharge diagnosis codes in the French hospital database. *Eur J Intern Med*. 2020;79:136-8. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.030.
219. Word Health Organization Collaborating Center for Drug Statistics Methodology (WHOC). ATC/DDD Index. Disponible à : https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Consulté le 14 févr 2022.

220. Bakoyannis G, Touloumi G. Practical methods for competing risks data: a review. *Stat Methods Med Res.* 2012;21:257-72. doi: 10.1177/0962280210394479.
221. Latouche A, Allignol A, Beyersmann J, et al. A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:648-53. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.09.017.
222. Guo Z, Gill TM, Allore HG. Modeling repeated time-to-event health conditions with discontinuous risk intervals. An example of a longitudinal study of functional disability among older persons. *Methods Inf Med.* 2008;47:107-16.
223. Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation.* 2016;133:601-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017719.
224. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc.* 1999;94:496-509. doi: 10.1080/01621459.1999.10474144.
225. Austin PC, Fine JP. Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data. *Stat Med.* 2017;36:4391-400. doi: 10.1002/sim.7501.
226. Nguyen T-TL, Palmaro A, Montastruc F, et al. Signal for Thrombosis with Eltrombopag and Romiplostim: A Disproportionality Analysis of Spontaneous Reports Within VigiBase®. *Drug Saf.* 2015;38:1179-86. doi: 10.1007/s40264-015-0337-1.
227. Le Guenno G, Guieze R, Audia S, et al. Characteristics, risk factors and management of venous thromboembolism in immune thrombocytopenia: a retrospective multicentre study. *Intern Med J.* 2019;49:1154-62. doi: 10.1111/imj.14269.
228. The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCEPP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 9). EMA/95098/2010. 2021. Disponible à : https://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide.shtml. Consulté le 14 févr 2022.
229. Hawken S, Potter BK, Little J, et al. The use of relative incidence ratios in self-controlled case series studies: an overview. *BMC Med Res Methodol.* 2016;16:126. doi: 10.1186/s12874-016-0225-0.
230. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol.* 1991;133:144-53.
231. Simion C, Campello E, Bensi E, et al. Use of Glucocorticoids and Risk of Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47:654-61. doi: 10.1055/s-0040-1722270.
232. Zamagni E, Brioli A, Tacchetti P, et al. Multiple myeloma, venous thromboembolism, and treatment-related risk of thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37:209-19. doi: 10.1055/s-0031-1273085.
233. Huerta C, Johansson S, Wallander M-A, et al. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med.* 2007;167:935-43. doi: 10.1001/archinte.167.9.935.

234. Sneeboer MMS, Hutten BA, Majoer CJ, et al. Oral and inhaled corticosteroid use and risk of recurrent pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2016;140:46-50. doi: 10.1016/j.thromres.2016.02.010.
235. Orsi FA, Lijfering WM, Geersing G-J, et al. Glucocorticoid use and risk of first and recurrent venous thromboembolism: self-controlled case-series and cohort study. *Br J Haematol.* 2021;193:1194-202. doi: 10.1111/bjh.17388.
236. Ocon AJ, Reed G, Pappas DA, et al. Short-term dose and duration-dependent glucocorticoid risk for cardiovascular events in glucocorticoid-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:1522-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220577.
237. Ammann EM, Haskins CB, Fillman KM, et al. Intravenous immune globulin and thromboembolic adverse events: A systematic review and meta-analysis of RCTs. *Am J Hematol.* 2016;91:594-605. doi: 10.1002/ajh.24358.
238. Ovanesov MV, Menis MD, Scott DE, et al. Association of immune globulin intravenous and thromboembolic adverse events. *Am J Hematol.* 2017;92:E44-5. doi: 10.1002/ajh.24644.
239. Etzioni-Friedman T, Etzioni A. Adherence to Immunization: Rebuttal of Vaccine Hesitancy. *Acta Haematol.* 2021;144:413-7. doi: 10.1159/000511760.
240. Santé Publique France. La grippe, une épidémie saisonnière. Disponible à : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/la-grippe-une-epidemie-saisonniere>. Consulté le 14 févr 2022.
241. Moulis G, Crickx E, Thomas L, et al. De novo and relapsed immune thrombocytopenia induced by COVID-19 vaccines: results of French safety monitoring. *Blood.* 2022;[accepted for publication].
242. Hippisley-Cox J, Patone M, Mei XW, et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ.* 2021;374:n1931. doi: 10.1136/bmj.n1931.
243. Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ.* 2021;373:n1114. doi: 10.1136/bmj.n1114.
244. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med.* 2021;385:1078-90. doi: 10.1056/NEJMoa2110475.
245. Simpson CR, Shi T, Vasileiou E, et al. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. *Nat Med.* 2021;27:1290-7. doi: 10.1038/s41591-021-01408-4.
246. Klok FA, Pai M, Huisman MV, et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Lancet Haematol.* 2022;9:e73-80. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00306-9.
247. Haute Autorité de Santé (HAS). Evaluer les technologies de santé. Guide méthodologique - Études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux. Juin 2021. Disponible à :

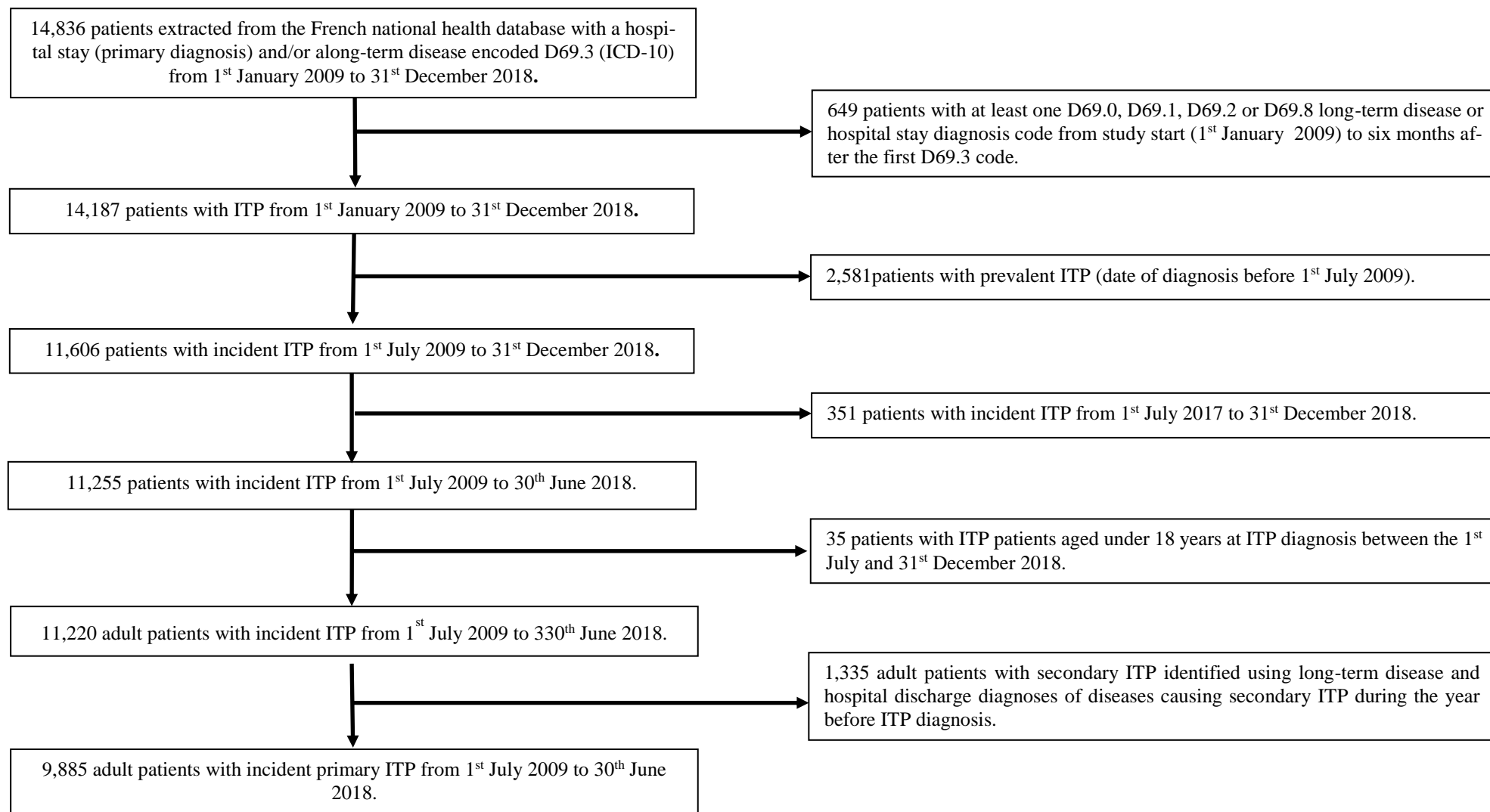
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/guide_etude_en_vie_reelle_medicaments__dm.pdf. Consulté le 14 févr 2022.

248. European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD). EUCERD Core Recommendations on Rare Disease Patient Registration and Data Collection. June 2013. Disponible à : https://rarediseases.org/wp-content/uploads/2015/12/EUCERD_Recommendations_RDRegistryDataCollection_adopted.pdf. Consulté le 14 févr 2022.
249. Bounebaché SK, Quantin C, Benzenine E, et al. Revue Bibliographique des Méthodes de Couplage des Bases de Données : Applications et Perspectives dans le Cas des Données de Santé Publique. *J Société Fr Stat.* 2018;159:79-123.
250. Health Data Hub. Mettre en valeur le patrimoine de données. Health Data Hub. Disponible à : <https://www.health-data-hub.fr/page/mettre-en-valeur-le-patrimoine-de-donnees>. Consulté le 14 févr 2022.
251. Constances. Les actualités de la Cohorte Constances. Disponible à : <https://www.constances.fr/actualites/2020/Bulles-securisees-CASD.php>. Consulté le 14 févr 2022.
252. Dalon F, Van Ganse E, Walther D, et al. Appariement probabiliste des données du Registre français de la mucoviscidose aux données du Système national des données de santé. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique.* 2020;68:S60. doi: 10.1016/j.respe.2020.04.002.
253. Health Data Hub. Répertoire projets. DROMOS : appariement déterministe de la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR) avec le Système National de Données de Santé (SNDS) - Parcours de soin et dépenses de santé des patients pris en charge dans le réseau expert maladies rares. Health Data Hub. Disponible à : <https://www.health-data-hub.fr/projets/dromos-appariement-deterministe-de-la-banque-nationale-de-donnees-maladies-rares-bndmr-avec>. Consulté le 14 févr 2022.
254. Essilini A, Comont T, Germain J, et al. Pretreatment with standard-dose intravenous methylprednisolone does not improve outcomes in newly diagnosed immune thrombocytopenia (ITP). *Eur J Haematol.* 2018;100:412-8. doi: 10.1111/ejh.13032.
255. Moulis G, Germain J, Comont T, et al. Cardiovascular risk factors in immune thrombocytopenia adults: Results from the CARMEN registry. *Am J Hematol.* 2018;93:E181-4. doi: 10.1002/ajh.25127.
256. Comont T, Germain J, Beyne-Rauzy O, et al. Positivity rate of systematic bone marrow smear in patients over 60 years old with newly diagnosed immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2020;4:2136-8. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001654.
257. Sokal A, de Nadaï T, Maquet J, et al. Primary immune thrombocytopenia in very elderly patients: particularities in presentation and management: results from the prospective CARMEN-France Registry. *Br J Haematol.* 2021;[online]. doi: 10.1111/bjh.17935.
258. Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL). Tout savoir sur le décret « cadre NIR » dans le champ de la santé. Disponible à : <https://www.cnil.fr/fr/tout-savoir-sur-le-decret-cadre-nir-dans-le-champ-de-la-sante>. Consulté le 14 févr 2021.

259. Décret n° 2019-341 du 19 avril 2019 relatif à la mise en œuvre de traitements comportant l'usage du numéro d'inscription au répertoire national d'identification des personnes physiques ou nécessitant la consultation de ce répertoire. Journal Officiel de la République Française. Disponible à : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000038396526/>.
260. Health Data Hub - Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Strater Kit. Schémas d'appariement et de circulation des données. Disponible à : https://www.health-data-hub.fr/sites/default/files/2022-01/HDH_StarterKitProjet_Sch%C3%A9mas%20d%E2%80%99appariement%20et%20de%20circulation%20des%20donn%C3%A9es_HDHxCNAM.pdf. Consulté le 14 février 2022.
261. Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL). Guide pratique - Modalités de circulation du NIR pour la recherche en santé aux fins d'appariement de données avec le SNDS. Décembre 2020. Disponible à : https://www.cnil.fr/sites/default/files/atoms/files/guide_pratique_circuits_nir_recherche_en_sant%C3%A9.pdf. Consulté le 14 févr 2022.
262. Cubr. Cubr-link : un appariement réussi entre le registre des AVC de Brest et le SNDS. Disponible à : <https://www.cubr.fr/2020/11/25/avcbrest-snds/>. Consulté le 14 févr 2022.
263. Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données) (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). Journal Officiel de l'Union Européenne. Disponible à : <http://data.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj/fra>. OJ L avr 27, 2016.
264. European Research Consortium on ITP (ERCI). Disponible à : <https://www.ercigroup.org/>. Consulté le 14 février 2022.
265. Health Data Hub. Documentation du SNDS. OMOP - Common Data Model. Disponible à : <https://documentation-snds.health-data-hub.fr/glossaire/omop.html#origine-verrou-dans-l-utilisation-des-donnees-de-sante-a-l-echelle-internationale>. Consulté le 14 févr 2022.

Annexes

Annexe I. Sélection des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique primaire inclus dans la cohorte FAITH entre Juillet 2009 et Juin 2018.



Annexe II. Valorisation de l'étude "No increased risk of cataract in adult patients with primary immune thrombocytopenia treated with eltrombopag. A French nationwide nested case-control study", British Journal of Hematology.

No increased risk of cataract in adult patients with primary immune thrombocytopenia treated with eltrombopag. A French nationwide nested case-control study

Eltrombopag, a thrombopoietin receptor agonist, has been approved since 2010 in Europe for the treatment of primary immune thrombocytopenia (ITP). In preclinical studies, eltrombopag has been associated with a dose and time-dependent increased incidence of cataract in young mice and

rats, but not in dogs (European Medicine Agency, 2010). Clinical trials have not demonstrated an increased risk of cataract as compared with placebo (Cooper *et al.*, 2011). During the extension study, 9.3% (28/302) of the patients developed or had worsening cataract over a median duration of

© 2020 British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd
British Journal of Haematology, 2020, **189**, e119–e187

e137

Table I. Characteristics of the cases and matched controls.

Characteristics	Cases N = 573	Controls N = 2638
Women, n (%)	295 (51.5)	1310 (49.7)
Age at ITP diagnosis, years		
Median (IQR)	75.0 (68.0–80.0)	74.0 (67.0–81.0)
By groups, n (%)		
<60	39 (6.8)	195 (7.4)
60–79	369 (64.4)	1660 (62.9)
≥80	165 (28.8)	783 (29.7)
Time from ITP diagnosis to index date, months, median (IQR)	24.8 (12.6–42.4)	23.6 (12.2–40.8)
Serious bleeding from ITP diagnosis to index date, n (%)	14 (2.4)	52 (2.0)
Diabetes mellitus, n (%)	147 (25.7)	656 (24.9)
Ophthalmological risk factors for cataract, n (%)	30 (5.2)	79 (3.0)
Exposure to eltrombopag		
Never exposed, n (%)	516 (90.1)	2,353 (89.2)
Ever exposed, n (%)	57 (9.9)	285 (10.8)
1–364 DDDs, n (%)	43 (7.5)	221 (8.4)
≥365 DDDs, n (%)	14 (2.4)	64 (2.4)
365–729 DDDs, n (%)	11 (1.9)	41 (1.6)
730–1,094 DDDs, n (%)	3 (0.5)	13 (0.5)
≥1,095 DDDs, n (%)	0 (0)	0 (0)
Cumulative exposure, DDDs, median (IQR)	119 (70–280)	154 (56–336)
Exposure to corticosteroids		
Never exposed, n (%)	93 (16.2)	633 (24.0)
Ever exposed, n (%)	480 (83.8)	2005 (76.0)
Cumulative exposure, mg equivalent prednisone		
Median (IQR)	2800 (800–5900)	2150 (150–4970)

DDD, defined daily dose; ITP, immune thrombocytopenia; IQR, interquartile range Q1–Q3.

exposure of 2.4 years (Wong *et al.*, 2017). Of note, 78.6% of the patients had at least one additional risk factor for cataract (Wong *et al.*, 2017). Real-life studies are lacking.

We aimed to assess the risk of cataract with eltrombopag in real-life practice in a nationwide cohort of primary ITP adults.

Patients and methods

The study population was the FAITH (French Adult primary Immune Thrombocytopenia: a pHarmacoepidemiological study) cohort, which is the cohort of incident primary ITP adult patients recorded in the French national health insurance system database (Moulis *et al.*, 2015). They are identified using a validated algorithm (Moulis *et al.*, 2014; Moulis *et al.*, 2016; Mezaache *et al.*, 2017). We selected the patients included between June 2010 (marketing of eltrombopag in France) and June 2017. Follow-up ended in December 2017.

Table II. Risk of cataract surgery associated with exposure to eltrombopag in patients with immune thrombocytopenia (ITP).

Exposure category	Number of		Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
	Cases (N = 573)	Controls (N = 2638)		
Exposure to eltrombopag				
Never exposed	516	2353	1 [reference]	1 [reference]
Ever exposed	57	285	0.88 (0.65–1.19)	0.82 (0.60–1.11)
Cumulative exposure to eltrombopag				
Never exposed	516	2353	1 [reference]	1 [reference]
1–364 DDDs	43	221	0.87 (0.62–1.23)	0.80 (0.57–1.14)
≥365 DDDs	14	64	0.91 (0.50–1.63)	0.86 (0.47–1.55)

CI, confidence interval; DDD, defined daily dose; OR, odds ratio.

*Adjusted for the presence of diabetes mellitus, cumulative exposure to corticosteroids in prednisone equivalence dosage in milligrams by quartiles (<400, 400–2299, 2350–5199, ≥5200 mg) and the presence of ophthalmological risk factors for cataract.

A nested case-control study was conducted. Cases were patients who had a surgery for cataract (Table S1) after ITP onset. Cases were matched with up to five controls on age at ITP diagnosis (± 1 year), sex and disease duration.

Exposure to eltrombopag was searched within out-hospital dispensing data between ITP onset and index date. We used two definitions: i) 'ever exposed' compared with 'never exposed'; ii) cumulative exposure quantified by the numbers of defined daily doses (DDDs; 50 mg/day eltrombopag), categorised as follows 'never exposed', 1–364 DDDs and ≥365 DDDs.

We accounted for potential confounding variables identified as risk factors for cataract: diabetes mellitus (identified using a validated algorithm [Bannay *et al.*, 2016]), cumulative exposure to corticosteroids, and ophthalmological risk factors of cataract (Tables S2 and S3). We conducted conditional logistic regression models to compute crude and adjusted odds ratios (aORs) and their 95% confidence intervals (95% CIs). All analyses were performed using the Statistical Analysis System (SASTM), version 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

Results

The FAITH cohort included 8464 patients (characteristics in Table S4). During a total follow-up of 31 448 patient-years, 573 patients had a surgery for cataract and 1089 (12.9%) were exposed to eltrombopag (309 with ≥365 DDDs). The incidence of cataract surgery in the FAITH cohort was 1.91/100 person-years (95% CI 1.76–2.07) and 1.51/100 person-years (95% CI 1.17–1.96) in the subgroup of the patients 'ever exposed' to eltrombopag.

The 573 cases were matched with 2638 controls. Characteristics of cases and controls are described in Table I. A total of 57 (9.9%) cases and 285 (10.8%) controls were 'ever exposed' to eltrombopag; 14 (2.4%) and 64 (2.4%) had a cumulative exposure to eltrombopag of ≥365 DDDs before

the index date, respectively. Cases were more frequently ever exposed to corticosteroids, with a higher cumulative exposure and had more ophthalmological risk factors.

Results of regression models are presented in Table II. In the 'ever'/'never exposed' model, the aOR for exposure to eltrombopag was 0.82 (95% CI 0.60–1.12). In the cumulative exposure analysis, the aOR was 0.81 (95% CI 0.57–1.14) in the 1–364 DDDs group, and 0.86 (95% CI 0.48–1.56) in the ≥ 365 DDDs group, as compared with the 'never exposed' group, respectively. Analyses conducted with the exclusion of patients with <6 months between ITP onset and index date provided similar results (data not shown).

Discussion

The present study is the first comparative study in real-life practice assessing the risk of cataract with eltrombopag exposure.

The strengths of the present study were the nationwide assessment with recent and real-life data, with 1089 patients exposed to eltrombopag, including 309 patients with an exposure of ≥ 365 DDDs. Analyses considered the main risk factors of cataract by matching or adjustment (Hodge *et al.*, 1995), including cumulative exposure to corticosteroids.

The present study has some limitations. It was conducted within an anonymous healthcare database. However, the algorithm used to identify incident ITP cases had a very good positive predictive value (Moulis *et al.*, 2016; Mezaache *et al.*, 2017). Cataract surgery was used as the outcome. Because lens opacity is a slow and continuous process, it is quite impossible to determine exactly the onset of cataract. Further, it was impossible to distinguish new cataract to aggravation of existing cataract. We chose for this real-life study a practical outcome representing a major functional impairment due to cataract, which is moreover precisely recorded in the database. This is a strong and practical outcome reflecting quality-of-life impairment, but one should keep in mind that this outcome underestimates the number of incident primary ITP patients who developed cataract during follow-up, and that some control patients may have developed cataract without any functional impairment requiring surgery. Because the surgery date certainly does not correspond to the cataract initiation, we performed sensitivity analyses by excluding cases and their matched controls with <6 months between ITP onset and cataract surgery to address the possibility of misclassification bias for eltrombopag exposure. In these sensitivity analyses, similar results were found.

Exposure to eltrombopag during hospital stays was not available in the database, leading to a probable slight underestimation of exposure in cases and controls. Because in-hospital exposure is usually very short, this may not alter the findings. Indication bias could be argued if one considers that eltrombopag was given to the patients with more severe ITP and the surgery could have been delayed due to the risk

of bleeding. However, cataract surgery usually does not pose a risk of bleeding and the disease severity measured by serious bleedings between ITP onset and index date was similar between cases and controls. Because few patients had a long duration of exposure of ≥ 365 DDDs, we cannot exclude an increased risk of cataract with very high cumulative exposure. Lastly, we were not able to address some unmeasured factors that influence cataract occurrence, e.g. alcohol or tobacco, familial history and sunlight exposure (Hodge *et al.*, 1995). However, they are unlikely to be strong confounding factors, because they may not influence strongly the exposure to eltrombopag.

Conclusion

This nationwide nested case-control study did not find an increased risk of cataract in patients with primary ITP treated with eltrombopag.

Acknowledgements

The authors thank Laurent Duchet, Mehdi Gabbas and David Dias from the National Health Insurance Funds (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) who extracted the data from the Système National des Données de Santé (SNDS).

Author contributions

Margaux Lafaurie, Guillaume Moulis, Agnès Sommet, Vincent Soler, Myriam Cassagne, Maryse Lapeyre-Mestre and Laurent Sailler designed the study. Margaux Lafaurie and Bérangère Baricault performed the data management and carried out all the analyses. Margaux Lafaurie, Guillaume Moulis and Agnès Sommet interpreted the data. Margaux Lafaurie and Guillaume Moulis wrote the paper. All authors reviewed the manuscript and gave final approval. They agree to be accountable for all aspects of the work.

Conflict of interest

Guillaume Moulis receives research grants and meeting attendance grants from Novartis and Amgen. Margaux Lafaurie, Vincent Soler, Myriam Cassagne, Laurent Sailler, Maryse Lapeyre-Mestre and Agnès Sommet have no conflicts of interest relevant to this article to disclose.

Margaux Lafaurie^{1,2,3} 

Bérangère Baricault³

Vincent Soler⁴

Myriam Cassagne⁴

Laurent Sailler^{2,3,5}

Maryse Lapeyre-Mestre^{1,2,3}

Agnès Sommet^{1,2,3}

Guillaume Moulis^{2,3,5}

¹Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, ²UMR 1027 INSERM-Université de Toulouse, ³Centre d'Investigation clinique CIC 1436, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, ⁴Service d'Ophthalmologie, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse and ⁵Service de Médecine Interne, Centre de référence constitutif des cytopénies auto-immunes de l'adulte, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France.
E-mail: margaux.lafaurie@univ-tlse3.fr

Keywords: cataract, eltrombopag, immune thrombocytopenia, pharmacoepidemiology

First published online 10 March 2020
doi: 10.1111/bjh.16561

References

- Bannay, A., Chaignot, C., Blotière, P.-O., Basson, M., Weill, A., Ricordeau, P., & Alla, F. (2016) The best use of the charlson comorbidity index with electronic health care database to predict mortality. *Medical Care*, **54**, 188–194. <https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000000471>
- Cooper, N., Wong, R., Brainsky, A. & Bailey, C.K. (2011) Rate of cataracts across the eltrombopag clinical studies in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Blood*, **118**, 1164–1164. <https://doi.org/10.1182/blood.V118.21.1164.1164>
- European Medicine Agency. (2010) Summary of Product Characteristics. Eltrombopag REVO-LADE. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information_en.pdf. Accessed November 20, 2019.
- Hodge, W.G., Whitcher, J.P. & Satariano, W. (1995) Risk factors for age-related cataracts. *Epidemiologic Reviews*, **17**, 336–346. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036197>
- Mezaache, S., Derumeaux, H., Ferraro, P., Capdepon, P., Steinbach, J.-C., Abballe, X., Palas, D., Saichi, N., Desboeuf, K., Lapeyre-Mestre, M., Sailler, L. & Moulis, G. (2017) Validation of an algorithm identifying incident primary immune thrombocytopenia in the French national health insurance database. *European Journal of Haematology*, **99**, 344–349. <https://doi.org/10.1111/ejh.12926>
- Moulis, G., Germain, J., Adoue, D., Beyne-Rauzy, O., Derumeaux, H., Sailler, L., & Lapeyre-Mestre, M. (2016) Validation of immune thrombocytopenia diagnosis code in the French hospital electronic database. *European Journal of Internal Medicine*, **32**, e21–e22.
- Moulis, G., Lapeyre-Mestre, M., Palmaro, A., Puginet, G., Montastruc, J.-L. & Sailler, L. (2015) French health insurance databases: What interest for medical research? *La Revue de Médecine Interne*, **36**, 411–417.
- Moulis, G., Palmaro, A., Montastruc, J.-L., Godreau, B., Lapeyre-Mestre, M. & Sailler, L. (2014) Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: A nationwide population-based study in France. *Blood*, **124**, 3308–3315.
- Wong, R.S., Khelif, A., Salama, A., Saleh, M.N., Arikan, O.O., Quebe-Fehling, E., & Bussel, J.B. (2017) Occurrence and management of cataracts in adult patients (pts) with chronic immune thrombocytopenia (cITP) during long-term treatment with eltrombopag (EPAG): Results from the extend study. *Blood*, **130**, 1053–1053.
- Wong, R.S.M., Saleh, M.N., Khelif, A., Salama, A., Portella, M.S.O., Burgess, P., & Bussel, J.B. (2017) Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: Final results of the EXTEND study. *Blood*, **130**, 2527–2536.

Supporting Information

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

Table S1. Codes of in-/out-hospital procedures used to identify surgery for cataract, coded using the French Common Classification of Medical Acts (CCAM).

Table S2. Codes of in-/out-hospital surgery procedures used to identify ophthalmological risks factors for cataract, coded using the French Common Classification of Medical Acts (CCAM).

Table S3. Hospital diagnoses codes used to identify ophthalmological risks factors for cataract, coded using the International Classification of Disease, 10th version (ICD-10).

Table S4. Characteristics of patients with immune thrombocytopenia (ITP) included in the FAITH cohort between June 2010 and June 2017.

Supplementary Appendix

Supplementary Tables

Table S1: Codes of in-/out-hospital procedures used to identify surgery for cataract, coded using the French Common Classification of Medical Acts (CCAM).

Codes	Procedures
BFGA002	Manual extracapsular extraction of the lens, with implantation of artificial crystalline lens in the posterior chamber
BFGA003	Extracapsular manual extraction of the lens, without implantation of artificial crystalline lens
BFGA004	Extracapsular extraction of the lens by phacoemulsification, with artificial crystalline implantation in the posterior chamber
BFGA006	Intracapsular or extracapsular extraction of the lens, with artificial lens implantation in the anterior chamber in case of impossibility of implantation in the posterior chamber
BFGA008	Extracapsular extraction of the lens by phacoemulsification, without implantation of artificial crystalline lens
BFGA009	Intracapsular extraction of the lens without implantation of artificial crystalline
BFGA010	Lens extraction by posterior sclerotomy
BGFA011	Vitrectomy by posterior sclerotomy, with lens extraction

Table S2. Codes of in-/out-hospital surgery procedures used to identify ophthalmological risks factors for cataract, coded using the French Common Classification of Medical Acts (CCAM).

Codes	Procedures
BENA001	Lesion destruction of the iris or the ciliary body
BENA002	Partial destruction of the ciliary body
BEPA001	Release of synechiae and / or flanges of the anterior segment, by keratotomy
BEPP001	Section of synechiae and / or flanges of the anterior segment with laser
BEFA001	Removal of iris lesion
BEFA003	Epithelial invasion exeresis of the anterior chamber, without autograft
BEFA004	Lesion exeresis of the ciliary body
BEFA005	Epithelial invasion exeresis of the anterior chamber, with corneal or corneoscleral autograft
BEFA007	Secondary resection or reintegration of iris hernia
BEFA009	Iridocyclectomy for ciliary body tumor
BEEA001	Corepraxy
BEEA002	Iris root reinsertion
BEMA002	Plasty of the pupil or the iris, without laser
BEMP001	Plasty of the pupil or the iris, with laser
BEFA008	Trabeculectomy [Transflective sclerectomy]
BGFA014	Deep non-transfixing sclerectomy or deep sclerotherapy, without canaliculoplasty
BGFA900	Deep non-transfixing sclerectomy or deep sclerotherapy, with canaliculoplasty
BGFA001	Posterior sclerotomy vitrectomy, without retinal coagulation
BGFA005	Posterior sclerotomy vitrectomy with dissection of vitreous cortex [pelage] and internal gas tamponade
BGFA006	Posterior sclerotomy vitrectomy with transscleral retinal coagulation without tamponade
BGFA009	Posterior sclerotomy vitrectomy, with endocoagulation of the retina with laser or diathermy without tamponade
BGFA010	Posterior sclerotomy vitrectomy, with retinal coagulation and temporary internal tamponade
BGGA005	Removal of intravitreal silicone oil
BGBA001	Internal tamponade of the posterior segment by colobomatous fossa or macular hole, for retinal detachment
BGDA001	Retinopexy by coagulation cryoapplication or with extraocular laser with scleral indentation on more than one quadrant, with internal gas tamponade
BGDA002	Retinopexy by coagulation cryoapplication or with extraocular laser with scleral indentation on more than one quadrant, without tamponade
BGDA003	Retinopexy by coagulation cryoapplication or with extraocular laser with scleral indentation limited to one quadrant, with internal gas tamponade
BGDA004	Retinopexy by coagulation cryoapplication or with extraocular laser with scleral indentation limited to one quadrant, without tamponade
BGDA005	Retinopexy by coagulation cryoapplication or with extraocular laser with 360 ° scleral indentation [strapping], without tamponade
BGDA006	Retinopexy by coagulation cryoapplication or with extraocular laser with 360 ° scleral indentation [strapping], with internal gas tamponade
BGDA007	Transscleral balloon indentation
BGDA008	Retinopexy by coagulation cryoapplication or with non-indentation extraocular laser, with internal gas tamponade
BGMA003	Scleral indentation modification for persistent retinal detachment
BGGA003	Removal of implanted material or indentation material from the posterior segment, externalized
BGGA004	Removal of implanted material or indentation material from the posterior segment, not exteriorized
BGMA900	Posterior scleral strengthening of the eye by tissue autograft
BGMA901	Posterior scleral strengthening of the eye by synthetic material
BGSA002	Fistula closure of the sclera
BHMA001	Peripheral perforation wound repair of the eyeball bulb with corneoscleral suture
BHMA002	Non-linear wound repair of the eyeball of interest to at least 3 of the following structures: cornea, sclera, iris, ciliary body, crystalline lens, vitreous body, retina
BCDC001	Suture of a nonlinear wound of the cornea
BEGA004	Secondary removal of foreign body from the anterior segment
BGGA001	Secondary removal of foreign body from the posterior segment with magnet
BGGA002	Secondary removal of foreign body from the posterior segment without magnet
BGCA002	Wound suture of the sclera

Table S3. Hospital diagnoses codes used to identify ophthalmological risks factors for cataract, coded using the International Classification of Disease, 10th version (ICD-10).

Codes	Denomination
H40 – H42	Glaucoma
H21	Other disorders of the iris and the ciliary body
H43.1	Hemorrhage of the vitreous body

Table S4. Table 4. Characteristics of immune thrombocytopenia (ITP) patients included in the FAITH cohort between June 2010 to June 2017.

Characteristics	ITP patients N=8,464
Women, n (%)	4,661 (55.1)
Median age (Q1-Q3) at ITP diagnosis, years	62.0 (40.0-77.0)
Serious bleeding at ITP onset, n (%)	211 (2.5)
Gastrointestinal, n (%)	162 (1.9)
Intracranial, n (%)	49 (0.6)
Persistency or chronicity	6,458 (76.3)
Follow-up	
Total duration (patient-years)	31,448
Mean duration (patient-years)	3.7
Exposure to ITP drug (ever exposed during follow-up)	
Corticosteroids, n (%)	6,955 (82.2)
Immunoglobulin, n (%)	4,507 (53.3)
Romiplostim, n (%)	766 (9.1)
Eltrombopag, n (%)	1,089 (12.9)
Rituximab, n (%)	1,842 (21.8)
Danazol, n (%)	315 (3.7)
Dapsone, n (%)	854 (10.1)
Azathioprin, n (%)	161 (1.9)
Ciclosporin, n (%)	68 (0.8)
Mycophenolate mofetil, n (%)	108 (1.3)
Exposure to eltrombopag	
Never exposed, n (%)	7,375 (87.1)
Ever exposed, n (%)	1,089 (12.9)
1 – 364 DDDs, n (%)	780 (9.2)
≥365 DDDs, n (%)	309 (3.7)
365 - 729 DDDs, n (%)	171 (2.0)
730 - 1,094 DDDs, n (%)	65 (0.8)
≥1,095 DDDs, n (%)	73 (0.9)
Cumulative exposure, median (Q1 –Q3), DDDs	168 (70 – 413)
Cataract, n (%)	573 (6.8)
Diabetes mellitus, n (%)	1,589 (18.8)
Ophthalmological risk factors for cataract, n (%)	273 (3.2)

Abbreviations: DDD: defined daily dose; ITP: immune thrombocytopenia.

Annexe III. Peer-reviewing de l'étude "No increased risk of cataract in adult patients with primary immune thrombocytopenia treated with eltrombopag. A French nationwide nested case-control study", British Journal of Hematology et réponses des auteurs.

We would like to thank the Editor and the referees for their helpful suggestions for strengthening our manuscript. We have incorporated their suggestions in the revised version of the manuscript and we reply hereafter point by point to their remarks. The authors' replies are indicated in blue below.

Comments to the Author

Reviewer: 1

This is a well written, refreshingly concise and well put together manuscript which adds considerable value to the published literature.

We thanks the referee for the appreciation.

I would recommend mentioning a limitation that there was no minimum duration of eltrombopag therapy for the "ever exposed" group and it looks like the majority of patients had less than 364 DDDs (approx less than one year of treatment) which is not equivalent to long term treatment.

Indeed, there is no minimum duration of eltrombopag therapy in the "ever exposed". That's why we also used a second definition of eltrombopag exposure with the cumulative exposure quantified by the number of DDDs. We have added in Table 1 and Supplementary Table 4 more detailed information about duration of exposure (see below), and added a clear limitation in the Discussion as suggested by the Reviewer: "Because few patients had a long duration of exposure ≥ 365 DDDs, we cannot exclude an increased risk of cataract in with very high cumulative exposure".

It is unclear within the categories 1-364 DDD and >365 DDDs what the average duration was and this would be helpful additional data if available.

We have added this information by categories (corresponding to a cumulative exposure of 1, 2, 3 ≥ 4 years at the dose of 50 mg/d), and by quartiles in Table 1 and Supplementary Table 4. Among the patients exposed to eltrombopag in the whole FAITH cohort, 309 patients had a cumulative exposure ≥ 365 DDDs (page 3), 171 patients had a cumulative exposure between 365 and 729 DDDs, 65 between 730 and 1,094 DDDs and 73 $\geq 1,095$ DDDs. The median cumulative exposure to eltrombopag was 168 DDDs (Q1-Q3: 70 - 413) (Table 1). In the nested case-control study, 28 cases had an exposure to eltrombopag ≥ 365 DDDs; the median cumulative exposure to eltrombopag among the cases was 119 DDDs (Q1-Q3: 70 - 280) (Supplementary Table 4).

It would also be worth acknowledging that only patients receiving surgical treatment for cataracts were counted as affected, when this is likely to underestimate the absolute numbers affected.

We fully agree with the referee, and this is discussed in the manuscript. We have emphasized the notion of underestimation: “This is a strong and practical outcome reflecting quality of life impairment, but one should keep in mind that this outcome underestimates the number of incident primary ITP patients who developed cataract during the follow-up, and that some control patients may have developed cataract without any functional impairment requiring surgery.”

Reviewer: 2

This nested case-control study was conducted to study the risk of cataract with eltrombopag in ITP patients using data from the French national health insurance database. The study found no increased risk of cataract in eltrombopag exposed compared to non-eltrombopag exposed ITP patients.

A simple, well-conducted study and a well-written manuscript, addressing an important and unresolved safety issue related to eltrombopag.

We thanks the referee for the appreciation.

A few patients have exposure time of longer than 1 year. Given that it takes long time to develop cataract as the author already indicate, do the authors believe that with longer exposure the risk may change? Please elaborate on that issue in the discussion.





Indeed, this study is underpowered to assess long-term risk in the nested case-control study albeit 309 patients had a cumulative exposure ≥ 365 DDDs in the whole cohort. Please see response to Reviewer 1. Detailed information about exposure as requested by Reviewer 1 has been added in Table 1 and Supplementary Table 4 and we have emphasized this limitation in the Discussion: “Because few patients had a long duration of exposure ≥ 365 DDDs, we cannot exclude an increased risk of cataract in with very high cumulative exposure”.

Using cataract rather than surgery may be a more sensitive outcome to capture early changes expected to be associated with shorter use of eltrombopag. It would be great if the authors can rerun the analysis with cataract as an outcome. Understandably such analysis may be biased by indication.

Unfortunately, out-visit diagnoses are not recorded in the database and we could not assess the diagnosis of cataract (reference 5). We have extensively discussed this limitation in the Discussion: “Because lens opacity is a slow and continuous process, it is quite impossible to

determine exactly the onset of cataract. Further, it was impossible to distinguish new cataract to aggravation for cataract. We chose for this real-life study a practical outcome representing a major functional impairment due to cataract, which is moreover precisely recorded in the database. This is a strong and practical outcome reflecting quality of life impairment, but one should keep in mind that this outcome underestimates the number of incident primary ITP patients who developed cataract during the follow-up, and that some control patients may have developed cataract without any functional impairment requiring surgery. Because the surgery date certainly does not correspond to the cataract start, we performed sensitivity analyses by excluding cases and their matched controls with less than 6 months between ITP onset and cataract surgery to address the possibility of misclassification bias for eltrombopag exposure. In these sensitivity analyses, similar results were found.”

Risk factors of hospitalisation for thrombosis in adults with primary immune thrombocytopenia, including disease-specific treatments: a French nationwide cohort study

Margaux Lafaurie,^{1,2,3} 
Julien Maquet,^{3,4} 
Bérangère Baricault,³
Charlotta Ekstrand,⁵ Christian F.
Christiansen,⁶ Marie Linder,⁵
Shahram Bahmanyar,⁵ Mette Nørgaard,⁶
Laurent Sailler,^{3,4} Maryse
Lapeyre-Mestre,^{1,2,3} 
Agnès Sommet,^{1,2,3} and
Guillaume Moulis,^{3,4} 

¹Department of Clinical Pharmacology, Toulouse University Hospital, ²UMR 1027, INSERM, Toulouse University, ³CIC 1436, Toulouse University Hospital, ⁴Department of Internal Medicine, Toulouse University Hospital, Toulouse, France, ⁵Centre for Pharmaco-Epidemiology, Department of Medicine, Karolinska Institutet, Solna, Sweden, and ⁶Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

Received 26 March 2021; accepted for publication 30 June 2021

Correspondence: Margaux Lafaurie, Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Toulouse University Hospital, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France. E-mail: margaux.lafaurie@univ-tlse3.fr

Summary

We aimed to assess the risk factors of venous thrombosis (VT) and arterial thrombosis (AT) in adults with primary immune thrombocytopenia (ITP), particularly in relation to treatments. The population comprised all incident primary ITP adults in France between 2009 and 2017 (FAITH cohort; NCT03429660) built in the national health database. Outcomes were the first hospitalisation for VT and AT. Multivariable Cox regression models included baseline risk factors, time-varying exposure to ITP drugs, splenectomy and to cardiovascular drugs. The cohort included 10 039 patients. A higher risk of hospitalisation for VT was observed with older age, history of VT, history of cancer, splenectomy [hazard ratio (HR) 3.23, 95% confidence interval (CI) 2.26–4.61], exposure to corticosteroids (HR 3.55, 95% CI 2.74–4.58), thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs; HR 2.28, 95% CI 1.59–3.26) and intravenous immunoglobulin (IVIg; HR 2.10, 95% CI 1.43–3.06). A higher risk of hospitalisation for AT was observed with older age, male sex, a history of cardiovascular disease, splenectomy (HR 1.50, 95% CI 1.12–2.03), exposure to IVIg (HR 1.85, 95% CI 1.36–2.52) and TPO-RAs (HR 1.64, 95% CI 1.26–2.13). Rituximab was not associated with an increased risk. These findings help to estimate the risk of thrombosis in adult patients with ITP and to select treatment.

Keywords: immune thrombocytopenia, thrombosis, thrombopoietin-receptor agonists, intravenous immunoglobulin, corticosteroids, splenectomy, pharmacoepidemiology.

Immune thrombocytopenia (ITP) is a rare autoimmune disease, defined by platelet count of $<100 \times 10^9/l$ with exclusion of other causes of thrombocytopenia.¹ The disease is caused by autoimmune platelet destruction with impaired platelet production.²

Apart from the bleeding risk, patients with primary ITP (not associated with another systemic disease) are also at increased risk of venous and arterial thrombosis (VT and AT, respectively) compared to the general population controls.^{3–9} Thrombosis in patients with ITP is associated with 1- and 5-year mortality rates similar to those of serious bleeding.¹⁰

As regards other possible mechanisms, the production of young, activated platelets could promote the onset of

thrombosis.¹¹ Increases in the formation of markers of endothelial activation and neutrophil extracellular traps have also been highlighted in patients with ITP.¹² However, some individual or treatment-related risk factors seem to play an important role in the occurrence of VT and AT in patients with primary ITP.¹¹

Subgroup analyses in clinical or population-based ITP cohorts have suggested an increased risk of both AT and VT with older age, and of AT in males and in relation to certain cardiovascular risk factors.^{3,9,13} Safety signals highlighting the risk of thrombosis have also been suggested with some treatments indicated for the management of ITP: thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs),¹⁴ intravenous

immunoglobulin (IVIg),^{15,16} corticosteroids^{17,18} and splenectomy.^{13,19–22} The increased risk of VT after splenectomy has been demonstrated before the era of TPO-RAs,^{19–21} while the risk of AT after splenectomy remains debated.^{13,22} The incidence of thrombosis with TPO-RAs in clinical trials was higher than expected, but data are lacking regarding the risk of VT and AT under TPO-RAs used in routine clinical practice.¹⁴ Similarly, the association between the use of corticosteroids/IVIg and the risk of VT and AT, has not been previously demonstrated in the specific setting of patients with ITP.

In summary, although the risk of VT and AT is known in patients with ITP compared to the general population, data are lacking about the measure of associations of the respective risk factors in a large cohort of patients with ITP in the real world, particularly regarding ITP treatments (drugs and splenectomy), adjusted for other risk factors.

Consequently, the primary aim of the present study was to investigate the potential risk factors, including ITP treatments, of hospitalisation for VT and AT in adults with primary ITP.

Methods

Study design

We conducted a population-based cohort study in the French Adult primary Immune THrombocytopenia (FAITH) cohort (NCT03429660),²³ which is a cohort of adult patients with incident primary ITP in the French national health insurance system database [Système National des Données de Santé, (SNDS)].^{24,25}

Data source

The SNDS prospectively collects health data for all insured individuals in France since 2009 (virtually the entire French population, 67 million inhabitants). Recorded data includes sociodemographic variables (age, sex, place of residency, occupation-dependent insurance scheme), all reimbursed community health expenditure, including drugs dispensed at community pharmacies, long-term diseases and all hospitalisations in public and private hospitals. Outpatient medical records are not registered in the database.

Hospital data include admission and discharge dates, discharge diagnoses (one primary, one related and associated diagnoses) encoded with the International Classification of Diseases, version 10 (ICD-10), procedures and expensive drugs dispensed during the hospital stay, such as IVIg and rituximab, recorded using a specific French hospital coding system linked to the Anatomical, Chemical and Therapeutics (ATC) classification.^{24,25}

Long-term diseases, recorded by general practitioners (GPs) and coded using the ICD-10, correspond to diseases that give entitlement to full reimbursement of health care.

Study population

All adults (aged ≥ 18 years) with incident primary ITP were identified in the SNDS from 1 July 2009 to 30 June 2017 using a validated algorithm.²⁶ In short, all patients with at least one primary hospital discharge diagnosis of ITP or a long-term disease diagnosis of ITP were selected (D69.3 code in the ICD-10). As there is no specific test for ITP, its diagnosis relies on the exclusion of other causes of thrombocytopenia. Therefore, we excluded patients with D69 codes of causes of thrombocytopenia or purpura other than ITP (D69.0, allergic purpura; D69.1, qualitative platelet defect; D69.2, other non-thrombocytopenic purpura; and D69.8, other specified haemorrhagic conditions: capillary fragility, vascular pseudo-haemophilia) from the start of the study to 6 months after the first ITP diagnosis in order to minimise misclassification. The date of ITP diagnosis was defined as the first hospital discharge after ITP diagnosis, the first record of ITP as a long-term disease or the first outpatient dispensing of corticosteroids, which is the first-line treatment in ITP (at least three courses of treatment had to be dispensed over a 6-month period). Patients with ITP diagnosis before the 1 July 2009 were excluded as prevalent cases. In a previous validation study using clinical data, this algorithm yielded a positive predictive value of 95.8% [95% confidence interval (CI) 92.8–98.8%] for the identification of ITP and 83.2% (95% CI 77.4–89.0%) for identifying the precise date of ITP diagnosis.²⁶ Finally, patients with secondary ITP (including notably haematological malignancies, myelodysplastic syndrome or systemic lupus erythematosus), were identified using long-term disease and hospital discharge diagnoses of diseases causing secondary ITP in the year before ITP diagnosis (Table SI) and were excluded. Evans syndrome, defined by the concomitant or sequential association of autoimmune haemolytic anaemia (AIHA) with primary ITP, was not deemed a cause of secondary ITP in this study.²⁷

Patients with persistent or chronic ITP were defined by the presence of long-term disease diagnosis of ITP, two hospital stays with an ITP discharge diagnosis ≥ 3 months apart, continuous exposure to ITP drugs for ≥ 3 consecutive months, exposure to rituximab or splenectomy.¹⁹

Outcomes

Outcomes were the first hospitalisation for VT or AT after ITP diagnosis, identified by primary hospital discharge diagnoses. The ICD-10 codes used have been previously validated with very good positive predictive values (Tables SII and SIII).^{28–31}

Risk factors of venous and arterial thrombosis

We selected the following potential risk factors for VT from the literature: age at ITP diagnosis (categorised as 18–59, 60–74 and ≥ 75 years), sex, Evans syndrome, history of VT,

history of cancer in the previous 5 years, diabetes mellitus, chronic kidney disease, chronic liver disease, exposure to corticosteroids, IVIg, TPO-RAs (eltrombopag and romiplostim used in France during the study period) and splenectomy.

Based on the existing literature, we included the following as potential risk factors for AT: age at ITP diagnosis, sex, Evans syndrome, history of cardiovascular disease (including history of AT and atrial fibrillation), history of cancer in the previous 5 years, diabetes mellitus, chronic kidney disease, exposure to corticosteroids, IVIg, TPO-RAs and splenectomy.

To assess the extent of indication bias for corticosteroids, IVIg and TPO-RAs (treatment for ITP due to active disease which explains a higher risk of thrombosis), we also measured the association between hospitalisation for VT and AT and exposure to rituximab, which has not been associated with a higher risk of thrombosis in the literature.³²

Comorbidities were identified using long-term disease and hospital discharge diagnoses as well as exposures to specific drugs using validated algorithms (Table SIV).³³ Evans syndrome was identified by the occurrence of an AIHA (hospital discharge or long-term disease diagnoses; D59.1 code) during follow-up.³⁴

The history of VT and of AT was identified through primary, related and associated hospital discharge and/or long-term disease diagnoses using the same diagnosis codes as for outcomes (Tables SII and SIII). Splenectomy was identified using appropriate codes during in-hospital procedures (Table SIV). Drug exposure was identified using outpatient dispensing data (Table SV). Duration of exposure was calculated according to the number of units dispensed with a 7-day period of grace. Exposure to IVIg and rituximab were identified within the hospital database; a patient was considered exposed for 30 days after each IVIg infusion and for 6 months after each rituximab infusion.

Statistical analyses

Incidence rates, 1- and 5-year cumulative incidences of VT and AT and their 95% CIs were estimated.

To assess the risk factors for hospitalisations for VT and AT, we conducted uni- and multivariable (including all potential risk factors identified in the literature and rituximab) Cox-proportional hazard regression analyses. Follow-up started at ITP diagnosis and was censored at first event occurrence (VT or AT, respectively), death or end of follow-up (31 December 2017). The risk of VT was also adjusted for the exposure to antiplatelet drugs, anticoagulant drugs, and oestrogen therapy. In addition, the risk of AT was adjusted for exposure to antiplatelet drugs, anticoagulant drugs, lipid-lowering drugs and antihypertensive drugs (Table SV).

The ITP drug exposures, cardiovascular drug exposures as well as splenectomy (considered 'exposed' post-surgery) and Evans syndrome, were considered time-varying variables with each day as 1 unit. We used the counting process approach to estimate hazard ratios (HRs) and 95% CIs. The counting

process approach is an extended version of Cox regression, which requires data to be split into several records (here, each day) for each patient, measuring time to event and taking all covariates into account.³⁵ Consequently, the presence of exposure to a given drug was assessed and compared to non-exposure to the given drug on each day of the follow-up period.

Sensitivity analyses were also conducted using Fine and Gray sub-distribution hazard model regression, with death as a competing event.^{36,37}

Analyses were also repeated by age subgroups (<60 and ≥60 years) and in the subgroup of patients with persistent/chronic ITP (lasting ≥3 months).

Data management and statistical analyses were carried out independently by two investigators (M.La. and J.M.) using SAS version 9.4³⁸ software (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Ethics approval

This study was approved by the Institut des Données de Santé (Health Data Institute) in March 2012 (No. 40) and the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (French Data Protection Agency) in July 2012 (DE-2012-076). The study has also received the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) study seal approval in October 2013.

Results

Patients

The study population consisted of 10 039 adults with incident primary ITP (the selection of the study population is detailed in a flow chart in Figure S1). The patients' characteristics are described in Table I. Overall, 5362 (53.4%) were aged ≥60 years, 4492 (44.7%) were men, 280 (2.8%) had Evans syndrome, 483 (4.7%) had a history of AT, 99 (1.0%) a history of VT and 1123 (11.2%) had diabetes mellitus. During follow-up [40 954 patient-years in total; median follow-up: 47.3 months, interquartile range (IQR) 23.7–72.2 months], 8368 (83.4%) patients were exposed to corticosteroids, 5446 (54.3%) to IVIg, 1796 (17.9%) to TPO-RAs and 2321 (23.1%) to rituximab; 986 (9.8%) underwent splenectomy and 1538 (15.3%) died.

Outcomes

During follow-up, 292 patients were admitted to hospital with primary discharge diagnosis of VT and 661 with AT. The hospitalisation incidence for VT and AT was 7.3 (95% CI 6.5–8.2) and 16.8 (95% CI 15.6–18.1)/1000 patient-years respectively. The 1-year risk of hospitalisations for VT and AT were 1.5% (95% CI 1.3–1.7) and 2.6% (95% CI 2.3–2.9) respectively. The 5-year risk of hospitalisations for VT and AT were 3.2% (95% CI 2.8–3.6) and 7.3% (95% CI 6.8–7.9) respectively. The cumulative incidences of hospitalisations for

Table I. Characteristics of the patients with incident primary immune thrombocytopenia.

Characteristics	Value
Number of patients	10 039
Age group (years), <i>n</i> (%)	
18–59	4667 (46.6)
60–74	2483 (24.7)
≥75	2879 (28.7)
Men, <i>n</i> (%)	4492 (44.8)
Severe ITP at diagnosis,* <i>n</i> (%)	243 (2.4)
Comorbidities, <i>n</i> (%)	
Diabetes	1123 (11.2)
History of venous thrombosis	99 (1.0)
History of arterial thrombosis	478 (4.7)
History of cardiovascular disease	1550 (15.4)
Liver disease	369 (3.7)
Chronic kidney disease	379 (3.8)
History of cancer	567 (5.7)
Follow-up, months, median (Q1–Q3)	47.3 (23.7–72.2)
Becoming persistent or chronic ITP, [†] <i>n</i> (%)	7486 (74.6)
Evans syndrome, <i>n</i> (%)	280 (2.8)
Exposure to ITP treatments, <i>n</i> (%)	
Corticosteroids	8368 (83.4)
IVIg	5446 (54.2)
TPO-RAs	1795 (19.7)
Eltrombopag	1258 (12.5)
Romiplostim	959 (9.6)
Rituximab	2321 (23.1)
Dapsone	1008 (10.0)
Danazol	409 (4.1)
Immunosuppressants [‡]	564 (5.6)
Splenectomy	986 (9.8)
Exposure to other treatments of interest, <i>n</i> (%)	
Antihypertensive drug	5369 (53.5)
Lipid-lowering drug	2757 (27.5)
Oestrogens	1400 (14.0)
Antiplatelet drug	2549 (25.4)
Anticoagulant drug	3291 (32.8)
Arterial thrombosis, <i>n</i> (%)	661 (6.5)
Venous thrombosis, <i>n</i> (%)	292 (2.9)
Death, <i>n</i> (%)	1538 (15.3)

ITP, immune thrombocytopenia; IVIg, intravenous immunoglobulin; TPO-RAs, thrombopoietin receptor agonists.

*Intracranial or gastrointestinal bleeding at ITP diagnosis.

[†]With indicators of at least 3 months of disease duration during the follow-up.

[‡]Azathioprine, mycophenolate, cyclosporine, oral cyclophosphamide, anticalcineurin, sirolimus.

VT and AT are shown in Fig 1 and by age and sex subgroups in Figures S2 and S3.

Risk factors of venous and arterial thrombosis

Incidence rates, 1- and 5-year cumulative incidence of hospitalisation for VT and AT by presence/absence of risk factors

as well as Cox uni- and multivariable analyses are shown in Tables II and III.

In multivariable analyses, the variables associated with a higher risk of VT (Table II) were: older age (≥75 vs. <60 years: HR 2.22, 95% CI 1.62–3.05), a history of VT (HR 4.51, 95% CI 2.40–8.46), a history of cancer in the previous 5 years (HR 1.67, 95% CI 1.11–2.50), Evans syndrome (HR 2.30, 95% CI 1.42–3.75), exposure to corticosteroids (HR 3.55, 95% CI 2.74–4.58), exposure to IVIg (HR 2.10, 95% CI 1.43–3.06), exposure to TPO-RAs (HR 2.28, 95% CI 1.59–3.26) and splenectomy (HR 3.23, 95% CI 2.26–4.61). Age, male sex, and a history of cardiovascular disease were risk factors for AT (Table III). The HRs for AT were: 1.15 (95% CI 0.94–1.41) for exposure to corticosteroids, 1.85 (95% CI 1.36–2.52) for exposure to IVIg, 1.64 (95% CI 1.26–2.13) for exposure to TPO-RAs, and 1.50 (95% CI 1.12–2.03) for splenectomy. Exposure to rituximab was not associated to a higher risk of hospitalisation for VT (HR 1.29, 95% CI 0.83–2.02) and AT (HR 1.28, 95% CI 0.89–1.83). Sensitivity analyses using Fine and Gray sub-distribution hazard model regression resulted in associations in the same directions, suggesting no substantial impact of competing risk on the findings (Tables SVI and SVII). Analyses by age subgroups confirmed all of these associations (Tables SVIII and SIX) and in the subgroup of patients with persistent/chronic ITP (Tables SX and SXI).

Discussion

This nationwide study showed that ITP treatments were associated with an increased risk of hospitalisation for VT. Similar findings were observed with corticosteroids, IVIg, splenectomy and TPO-RAs. Splenectomy, IVIg and TPO-RAs were also associated with a higher risk of hospitalisation for AT, albeit with a lower magnitude of effect.

The patients' characteristics were consistent with the ITP epidemiology of clinical cohorts studied in France.³⁸ Incidences of hospitalisation for VT and AT were within the range previously estimated in other cohorts (approximately fivefold increase compared to the general population for VT).^{3–10,39} In the Nordic Country Patient Registry for Romiplostim, the cumulative incidence of VT at 1 year in 3584 patients with chronic ITP was 1.2%; it was 1.9% for AT.¹⁰

We confirmed the importance of being aware of baseline risk factors for VT (older age, history of VT, cancer) and for AT (older age, male sex, history of cardiovascular disease), as suggested by a case-control study from Italy and by a population-based cohort study from the UK.^{9,13} Evans syndrome was also associated with VT in our cohort.⁴⁰

Regarding treatments, we confirmed an increased risk of VT in patients with primary ITP treated with corticosteroids. This has been previously suggested in the general population.¹⁷ It should be noted that corticosteroids did not have any major impact on the risk of AT. This is probably due to

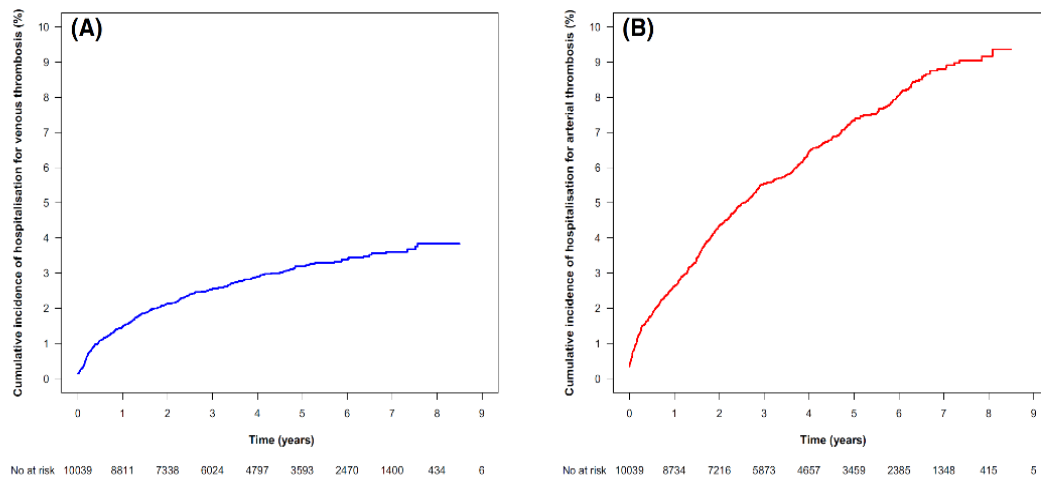


Fig 1. Cumulative incidence risk curves for hospitalisations for venous thrombosis (A) and for arterial thrombosis (B) in patients with primary immune thrombocytopenia. [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

the fact that short courses of corticosteroids are used in patients with primary ITP.^{41,42}

The risk of thrombosis after IVIg exposure is well known,^{15,16} but has not been previously documented in patients with ITP. We found a twofold increase in the risk of thrombosis within 30 days following IVIg infusion. It should also be noted that IVIg are generally used in addition to corticosteroids in cases of severe ITP.^{41,42} Indication bias cannot be ruled out.

Consistent with results from clinical trials and retrospective studies, we confirmed that TPO-RAs are associated with a higher risk of hospitalisation for VT and AT, with a two- to threefold higher incidence rate.^{11,14} In the first case-series of thromboses occurring with TPO-RAs, other risk factors were present in >90% of patients.⁴³ It should be noted that thromboses during exposure to TPO-RAs have occurred at any platelet count (even very low), at any time after the initiation of TPO-RAs, at any dosage and in unusual locations of thrombosis.^{43,44}

We confirm that splenectomy is associated with a higher risk of hospitalisation for VT. In a Californian cohort, the HR of VT was 5.2 (95% CI 3.2–8.5) in the 3 months after splenectomy and 2.7 (95% CI 1.9–3.8) thereafter.²¹ We also showed an increased risk of AT after splenectomy. Previously, only one of two retrospective studies suggested an increased risk of AT associated with splenectomy.^{13,22}

The strengths of the present study are the nationwide assessment with recent data, using the largest cohort of adults with primary ITP to date and a high number of patients exposed to TPO-RAs. We assessed the ITP treatment-related risk with known safety signals of thrombosis, adjusted for other thrombosis risk factors identified in ITP and with drug exposure as the time-varying variable. Rituximab served as a treatment-related control. Because the highest incidence of ITP is documented in the elderly, who are also patients with a major increased risk of VT and AT,

we performed analysis by age groups and sensitivity analyses considering death as a competing event, with comparable findings.

The present study has some limitations. Patients, variables and outcomes were identified using diagnosis codes. The algorithms used in this study have been previously validated using clinical data with very good performances.^{26,28–31} However, some patients with ITP may not be included, notably those with mild thrombocytopenia, with no hospital contact and with possibly no long-term disease code recorded because of the absence of care needs.²³ Given the database coverage, remote history of AT or VT was not recorded if no corresponding long-term disease had been registered by the GPs, resulting in the potential underestimation of VT or AT history. As platelet counts are not recorded in the SNDS,^{24,25} we were unable to assess the association between platelet counts and thrombosis occurrence. However, platelet counts are not correlated with thrombosis occurrence in patients with ITP.⁴⁵ Some other biological factors have been linked to thrombosis in ITP, such as the presence of antiphospholipid antibodies that are not recorded in the SNDS.⁴⁶ Consequently, we could not adjust the risk of hospitalisation for VT and AT on this factor, which is observed in a minority of patients, particularly as patients with antiphospholipid syndrome (presence of antiphospholipid antibodies and thrombotic or obstetric clinical signs) have been excluded from the population in the same way as patients with secondary ITPs. We also lacked information on lifestyle factors, which were not recorded in the SNDS, e.g. smoking and obesity. We focussed on hospitalisations for thrombosis, which represent a major impact on patients' health. As outpatient diagnoses are not registered in the database, non-serious thromboses (without hospitalisation) were not included as outcomes, thus leading to a potential underestimation of the incidence of thromboses. Outpatient drug exposure such as anticoagulant drugs cannot be used as a marker for

Table II. Variables associated with venous thrombosis in patients with primary immune thrombocytopenia. Crude and adjusted hazard ratio using the Cox model.

Variable	Events, N	Patients, N	Incidence per 1000 patients-year (95% CI)	1-year cumulative incidence, % (95% CI)	5-year cumulative incidence, % (95% CI)	Univariate Cox model		Multivariable Cox model*	
						HR	95% CI	HR	95% CI
All	292	10 039	7.3 (6.5–8.2)	1.5 (1.3–1.7)	3.2 (2.8–3.6)	–	–	–	–
Age group (years)									
18–59	91	4677	4.4 (3.6–5.4)	0.9 (0.7–1.2)	2.2 (1.8–2.7)	Reference	Reference	Reference	Reference
60–74	82	2483	8.3 (6.7–10.3)	1.3 (0.9–1.9)	3.7 (2.9–4.6)	1.82	1.35–2.45	1.56	1.14–2.15
≥75	119	2879	12.5 (10.4–14.9)	2.5 (2.0–3.1)	4.4 (3.6–5.2)	2.57	1.96–3.38	2.22	1.62–3.05
Males	144	4492	8.4 (7.1–9.8)	1.6 (1.3–2.0)	3.5 (2.9–4.1)	1.25	1.00–1.58	1.02	0.80–1.30
Diabetes	27	1123	6.7 (4.6–9.8)	1.3 (0.7–2.1)	2.8 (1.9–4.0)	0.88	0.59–1.30	0.70	0.47–1.05
Liver disease	10	369	7.7 (4.2–14.3)	1.1 (0.3–2.6)	2.8 (1.4–5.0)	1.01	0.54–1.90	1.11	0.59–2.09
Chronic kidney disease	13	379	12.4 (7.2–21.4)	1.9 (0.8–3.7)	3.7 (2.0–6.2)	1.51	0.87–2.64	1.16	0.65–2.06
Cancer	29	567	16.6 (11.5–23.9)	3.4 (2.1–5.1)	5.3 (3.6–7.4)	2.18	1.49–3.20	1.67	1.11–2.50
History of venous thrombosis	12	99	40.2 (22.8–70.8)	8.1 (3.8–14.5)	13.1 (7.0–21.0)	5.14	2.86–9.25	4.51	2.40–8.46
Evans syndrome	18	275	20.5 (12.9–32.5)	–	–	3.47	2.13–5.62	2.30	1.42–3.75
Exposure to ITP treatments [‡]									
Corticosteroids	136	8341	24.8 (21.0–29.4)	–	–	4.16	3.21–5.38	3.55	2.74–4.58
IVIg	41	5415	34.6 (25.5–47.0)	–	–	3.06	2.09–4.49	2.10	1.43–3.06
TPO-RAs	41	1766	18.0 (13.3–24.5)	–	–	3.06	2.20–4.27	2.28	1.59–3.26
Rituximab	25	2291	18.8 (12.7–27.9)	–	–	2.05	1.33–3.15	1.29	0.83–2.02
Splenectomy	41	978	11.2 (8.2–15.2)	–	–	2.81	1.98–3.99	3.23	2.26–4.61

CI, confidence interval; ITP, immune thrombocytopenia; IVIg, intravenous immunoglobulin; TPO-RAs, thrombopoietin receptor agonists.

*Multivariable model is also adjusted for antiplatelet drugs, anticoagulant drugs and oestrogen therapy (time-varying exposure).

[‡]Exposures to ITP treatments were considered time-varying variables during the follow-up.

Table III. Variables associated with arterial thrombosis in patients with primary immune thrombocytopenia. Crude incidence and hazard ratio using the Cox model.

Variables	Events, N	Patients, N	Incidence per 1000 patients-year (95% CI)	1-year cumulative incidence, % (95% CI)	5-year cumulative incidence, % (95% CI)	Univariate Cox model		Multivariable Cox model*	
						HR	95% CI	HR	95% CI
All	661	10 039	16.8 (15.6–18.1)	2.6 (2.3–2.9)	7.3 (6.8–7.9)	—	—	—	—
Age group (years)									
18–59	127	4677	6.2 (5.2–7.3)	1.1 (0.8–1.5)	2.9 (2.4–3.5)	Reference	Reference	Reference	Reference
60–74	225	2483	23.7 (20.8–27.0)	3.1 (2.5–3.9)	10.1 (8.8–11.5)	3.72	2.99–4.63	2.13	1.66–2.73
≥75	309	2879	33.6 (30.1–37.6)	4.6 (3.9–5.4)	12.1 (10.8–13.5)	5.08	4.12–6.25	2.38	1.83–3.10
Males	416	4492	25.1 (22.8–27.6)	3.7 (3.2–4.3)	10.4 (9.4–11.5)	2.27	1.94–2.66	1.55	1.31–1.83
Diabetes	135	1123	35.5 (30.0–42.0)	5.7 (4.4–7.1)	13.5 (11.3–15.8)	2.31	1.92–2.80	1.22	1.00–1.50
Liver disease	27	369	21.5 (14.8–31.4)	2.7 (1.4–4.8)	8.4 (5.5–12.0)	1.24	0.85–1.82	1.10	0.75–1.61
Chronic kidney disease	46	379	47.0 (35.2–62.8)	6.1 (4.0–8.9)	13.4 (9.9–17.5)	2.63	1.95–3.56	1.21	0.89–1.66
Cancer	56	567	32.6 (25.1–42.4)	3.5 (2.2–5.3)	11.7 (8.9–15.0)	1.88	1.44–2.47	1.21	0.92–1.59
History of cardiovascular disease	252	1550	56.9 (50.3–64.3)	8.1 (6.8–9.6)	18.1 (16.0–20.3)	4.47	3.82–5.24	1.89	1.53–2.35
Evans syndrome	18	272	20.5 (12.9–32.6)	—	—	1.39	0.87–2.22	1.14	0.72–1.82
Exposure to ITP treatments [‡]									
Corticosteroids	142	8293	26.3 (22.3–31.0)	—	—	1.33	1.08–1.63	1.15	0.94–1.41
IVIg	59	1168	50.5 (39.1–65.2)	—	—	1.96	1.44–2.67	1.85	1.36–2.52
TPO-RAs	68	1741	30.9 (24.4–39.2)	—	—	2.15	1.67–2.77	1.64	1.26–2.13
Rituximab	34	2271	26.1 (18.6–36.5)	—	—	1.45	1.02–2.07	1.28	0.89–1.83
Splenectomy	51	966	14.1 (10.7–18.6)	—	—	1.11	0.83–1.48	1.50	1.12–2.03

CI, confidence interval; ITP, immune thrombocytopenia; IVIg, intravenous immunoglobulin; TPO-RAs, thrombopoietin receptor agonists.

*Multivariable model is also adjusted for antiplatelet drugs, anticoagulant drugs, lipid-lowering drugs and antihypertensive drugs (time-varying exposure).

[‡]Exposures to ITP treatments were considered time-varying variables during the follow-up.

thrombosis occurrence given the lack of indication in the database and their potential use in other diseases (e.g. atrial fibrillation). However, we assume that occurrence of thrombosis in patients with ITP leads in most cases to hospitalisation due to management challenges. Channelling bias cannot be excluded; leading to underestimation of the risk with TPO-RAs in particular (TPO-RAs are avoided in patients at high risk of thrombosis). However, the baseline characteristics of patients exposed to TPO-RAs were comparable to those of patients who had never been exposed to TPO-RAs (data not shown), hence channelling bias is deemed to be minor. Conversely, disease activity may play a role in some thromboses occurring during exposure to ITP treatments, possibly culminating in overestimation of the risk with ITP treatments, particularly in patients exposed to IVIg. However, the absence of increased risk associated with rituximab is reassuring given the extent of such bias. Of note, patients exposed to rituximab also had similar baseline characteristics to unexposed patients (data not shown). Lastly, exposure to ITP drugs used concomitantly in more severe patients (corticosteroids with IVIg and TPO-RAs) could have a synergistic effect on the risk of hospitalisation for thrombosis, which is not measured in this study.

In conclusion, individual risk factors for VT and AT were associated with hospitalisation for VT and AT in adults with primary ITP. Splenectomy, corticosteroids, IVIg and TPO-RAs were risk factors of hospitalisation for VT. Splenectomy, IVIg and TPO-RAs were risk factors of hospitalisation for AT in patients with primary ITP, albeit to a lesser extent. These findings highlight the need to carefully assess the individual risk profile of VT and AT, balanced with risks of bleeding and infection, before prescribing a given treatment for ITP.

Funding information

This academic study was supported by a public grant from the Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation Sud-Ouest Outre-Mer Hospitalier (APITHEM 2017).

Author contributions

Margaux Lafaurie, Julien Maquet, Charlotta Ekstrand, Christian F. Christiansen, Shahram Bahmanyar, Mette Nørgaard, Laurent Sailler, Maryse Lapeyre-Mestre, Agnès Sommet and Guillaume Moulis designed the study. Margaux Lafaurie, Julien Maquet, Bérangère Baricault, Charlotta Ekstrand and Marie Linder conducted the statistical analyses. Margaux Lafaurie, Julien Maquet and Guillaume Moulis wrote the paper; all of the other authors critically reviewed the manuscript and gave their final approval for publication. The corresponding author attests that all of the listed authors meet the authorship criteria, and no-one has been omitted. Guillaume Moulis is the guarantor.

Conflict of interest

Guillaume Moulis received meeting attendance grants from Novartis and Amgen. He co-ordinates research studies granted by Amgen, CSL Behring, Grifols and Novartis. He has participated in educational sessions funded by Amgen and Novartis, and has served on boards for Amgen, Novartis and Sobi. Christian F. Christiansen and Mette Nørgaard are employees of the Department of Clinical Epidemiology at Aarhus University, which is involved in studies funded by Amgen and other companies in the form of research grants to and administered by Aarhus University. At the time of the study, Shahram Bahmanyar, Charlotta Ekstrand and Marie Linder were employees at the Centre for Pharmacology-Epidemiology, Karolinska Institutet, which receives grants from several entities (pharmaceutical companies, regulatory authorities and contract research organisations), including Amgen, for drug safety and drug utilisation studies. None of the other authors has any conflict of interest to declare.

Data sharing statement

Data may be obtained from a third party and are not publicly available. The data contained in the French national health insurance system database (SNDS) are anonymous. They can be accessed by submitting a request to the Health-Data-Hub at <https://www.health-data-hub.fr/depot>. The data management and statistical analysis code is available on reasonable request from the corresponding author.

Supporting Information

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

Fig S1. Flowchart illustrating patient selection.

Fig S2. Cumulative incidence risk curves for hospitalisations for venous thrombosis (Panel A) and for arterial thrombosis (Panel B) by sex in patients with primary immune thrombocytopenia.

Fig S3. Cumulative incidence risk curves for hospitalisations for venous thrombosis (Panel A) and for arterial thrombosis (Panel B) by age groups in patients with primary immune thrombocytopenia.

Table SII. Causes of secondary immune thrombocytopenia and corresponding codes from the International Classification of Diseases 10th revision (ICD-10).

Table SII. International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10) codes used for the identification of arterial thrombosis.

Table SIII. International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10) codes used for the identification of venous thrombosis.

Table SIV. Codes of comorbidities used in the study.

Table SV. ATC codes for drugs selected in the study.

Table SVI. Variables associated with venous thrombosis in patients with primary immune thrombocytopenia using the Fine and Gray model.

Table SVII. Variables associated with arterial thrombosis in patients with primary immune thrombocytopenia using the Fine and Gray model.

Table SVIII. Variables associated with venous thrombosis in patients with primary immune thrombocytopenia using the Cox model and Fine and Gray model by age subgroups (patients <60 and ≥ 60 years).

Table SIX. Variables associated with arterial thrombosis in patients with primary immune thrombocytopenia using the Cox model and Fine and Gray model by age subgroups (patients <60 and ≥ 60 years).

Table SX. Variables associated with venous thrombosis in patients with persistent/chronic primary immune thrombocytopenia using the Cox model and Fine and Gray model.

Table SXI. Variables associated with arterial thrombosis in patients with persistent/chronic primary immune thrombocytopenia using the Cox model and Fine and Gray model.

References

- 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.
- Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2019;381:945–55.
- Sarpawari A, Bennett D, Logie JW, Shukla A, Beach KJ, Newland AC, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica*. 2010;95:1167–75.
- Severinsen MT, Engebjerg MC, Farkas DK, Jensen AØ, Nørgaard M, Zhao S, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2011;152:360–2.
- Nørgaard M, Severinsen MT, Lund Maegbaek M, Jensen AØ, Cha S, Sørensen HT. Risk of arterial thrombosis in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2012;159:109–11.
- 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;379:244–9.
- Yusuf HR, Hooper WC, Grosse SD, Parker CS, Boulet SL, Ortel TL. 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;135:50–7.
- Enger C, Bennett D, Forssen U, Fogarty PF, McAfee AT. Comorbidities in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia. *Int J Hematol*. 2010;92:289–95.
- Chandan JS, Thomas T, Lee S, Marshall T, Willis B, Nirantharakumar K, et al. The association between idiopathic thrombocytopenic purpura and cardiovascular disease: a retrospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2018;16:474–80.
- Adelborg K, Kristensen NR, Nørgaard M, Bahmanyar S, Ghanima W, Kilpatrick K, et al. Cardiovascular and bleeding outcomes in a population-based cohort of patients with chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2019;17:912–24.
- Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? *Am J Hematol*. 2016;91:39–45.
- Garabet I, Henriksson CE, Lozano MI, Ghanima W, Bussel J, Brodin F, et al. Markers of endothelial cell activation and neutrophil extracellular traps are elevated in immune thrombocytopenia but are not enhanced by thrombopoietin receptor agonists. *Thromb Res*. 2020;185:119–24.
- Ruggeri M, Tosiello A, Palandri F, Polverelli N, Mazzucconi MG, Santoro C, 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*. 2014;12:1266–73.
- Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica*. 2019;104:1112–23.
- Marie I, Maurey G, Hervé F, Hellot MF, Levesque H. Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2006;155:714–21.
- Lidar M, Masarwa S, Rotman P, Carmi O, Rabinowicz N, Levy Y. Intravenous immunoglobulins for rheumatic disorders and thromboembolic events—a case series and review of the literature. *Immunol Res*. 2018;66:668–74.
- Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jørgensen JOL, Ehrenstein V, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013;173:743–52.
- van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Gerdes VE, Büller HR, Dekkers OM, et al. Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant, anti-coagulant and fibrinolytic factors. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2483–93.
- McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood*. 2004;104:956–60.
- Vianelli N, Galli M, de Vivo A, Intermesoli T, Giannini B, Mazzucconi MG, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica*. 2005;90:72–7.
- Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013;121:4782–90.
- Thai L-H, Mahévas M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Languille L, Dumas G, et al. Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e5098.
- Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 2014;124:3308–15.
- Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc JL, Sailler L. French health insurance databases: what interest for medical research? *Rev Méd Interne*. 2015;36:411–7.
- Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26:954–62.
- Mezaache S, Derumeaux H, Ferraro P, Capdepon P, Steinbach JC, Abballe X, et al. Validation of an algorithm identifying incident primary immune thrombocytopenia in the French national health insurance database. *Eur J Haematol*. 2017;99:344–9.
- Audia S, Grienay N, Mounier M, Michel M, Bonnotte B. Evans' Syndrome: from diagnosis to treatment. *J Clin Med*. 2020;9:3851.
- Prat M, Derumeaux H, Sailler L, Lapeyre-Mestre M, Moulis G. Positive predictive values of peripheral arterial and venous thrombosis codes in French hospital database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2018;32:108–13.
- Aboa-Eboule C, Mengue D, Benzenine E, Hommel M, Giroud M, Béjot Y, 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;260:605–13.
- Giroud M, Hommel M, Benzenine E, Fauconnier J, Béjot Y, Quantin C, et al. Positive predictive value of french hospitalization discharge codes for stroke and transient ischemic attack. *Eur Neurol*. 2015;74:92–9.

31. Bezin J, Girodet P-O, Rambelomanana S, Touya M, Ferreira P, Gilleron V, et al. Choice of ICD-10 codes for the identification of acute coronary syndrome in the French hospitalization database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015;**29**:586–91.
32. Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfjord GE, Romdhan NB, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;**385**:1653–61.
33. Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, Basson M, Weill A, Ricordeau P, et al. The best use of the Charlson Comorbidity Index with electronic health care database to predict mortality. *Med Care*. 2016;**54**:188–94.
34. Maquet J, Derumeaux H, Lapeyre-Mestre M, Sailler L, Moulis G. Validation of hemolytic anemia discharge diagnosis codes in the French hospital database. *Eur J Intern Med*. 2020;**79**:136–8.
35. Guo Z, Gill TM, Allore HG. Modeling repeated time-to-event health conditions with discontinuous risk intervals. An example of a longitudinal study of functional disability among older persons. *Methods Inf Med*. 2008;**47**:107–16.
36. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;**94**:496–509.
37. Latouche A, Allignol A, Beyersmann J, Labopin M, Fine JP. A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions. *J Clin Epidemiol*. 2013;**66**:648–53.
38. Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am J Hematol*. 2017;**92**:493–500.
39. Ekstrand C, Linder M, Baricault B, Lafaurie M, Sailler L, Lapeyre-Mestre M, et al. Impact of risk factors on the occurrence of arterial thrombosis and venous thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia - results from two nationwide cohorts. *Thromb Res*. 2019;**178**:124–31.
40. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*. 2009;**114**:3167–72.
41. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;**3**:3780–817.
42. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;**3**:3829–66.
43. Weber E, Moulis G, Mahévas M, Guy C, Lioger B, Durieu I, et al. Thrombosis during thrombopoietin receptor agonist treatment for immune thrombocytopenia. A French multicentric observational study. *Rev Med Interne*. 2017;**38**:167–75.
44. Nguyen T-TL, Palmaro A, Montastruc F, Lapeyre-Mestre M, Moulis G. Signal for Thrombosis with eltrombopag and romiplostim: a disproportionality analysis of spontaneous reports within VigiBase®. *Drug Saf*. 2015;**38**:1179–86.
45. Le Guenno G, Guieze R, Audia S, Khellaf M, Michel M, Bonnotte B, et al. Characteristics, risk factors and management of venous thromboembolism in immune thrombocytopenia: a retrospective multicentre study. *Intern Med J*. 2019;**49**:1154–62.
46. Moulis G, Audemard-Verger A, Arnaud L, Luxembourger C, Montastruc F, Gaman AM, et al. Risk of thrombosis in patients with primary immune thrombocytopenia and antiphospholipid antibodies: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2016;**15**:203–9.

Supplementary Appendix

Supplementary Figure

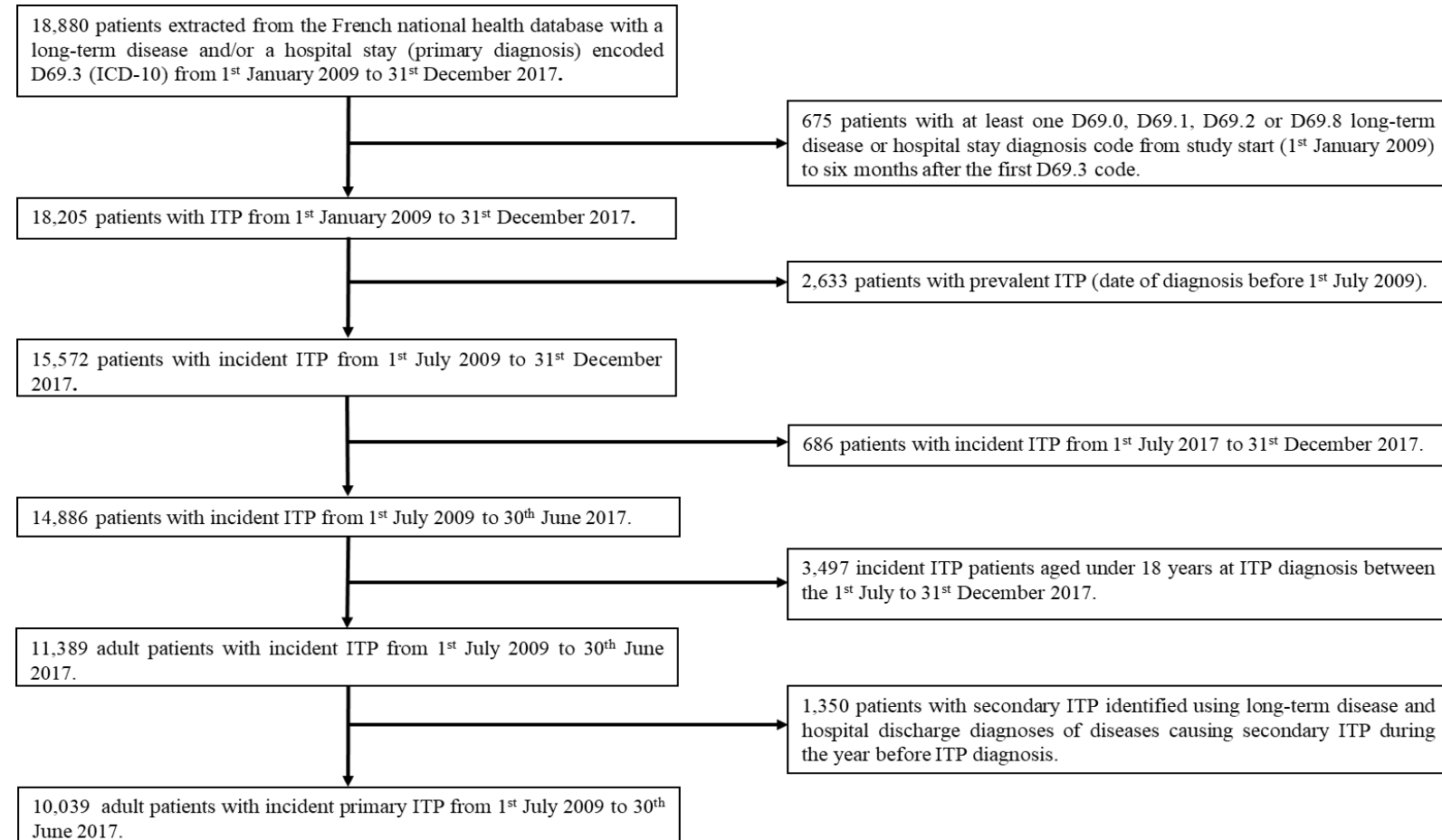


Figure S1. Flowchart illustrating patient selection.

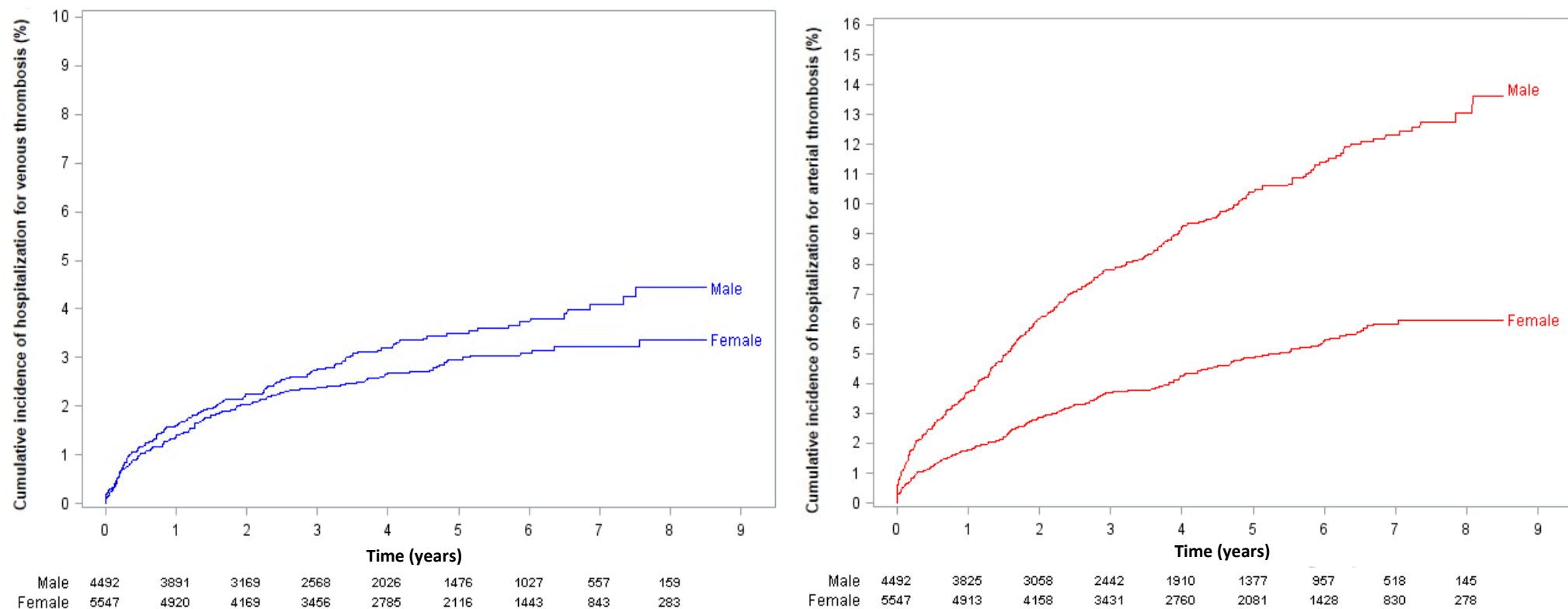


Figure S2. Cumulative incidence risk curves for hospitalisations for venous thrombosis (Panel A) and for arterial thrombosis (Panel B) by sex in patients with primary immune thrombocytopenia.

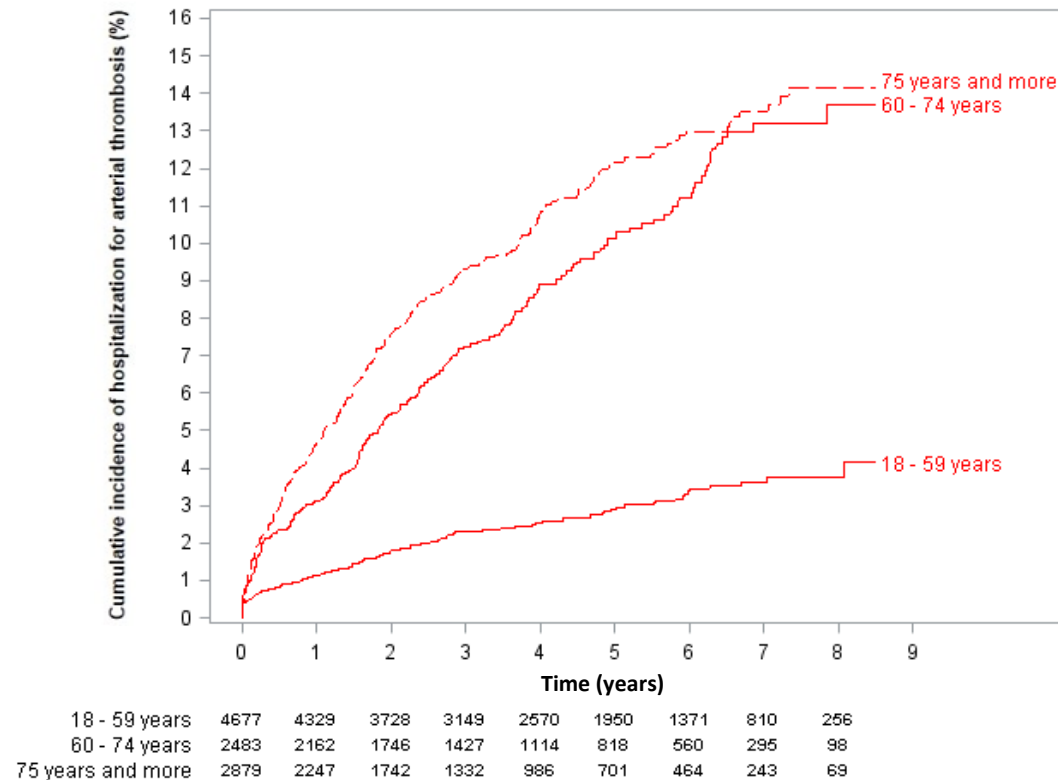
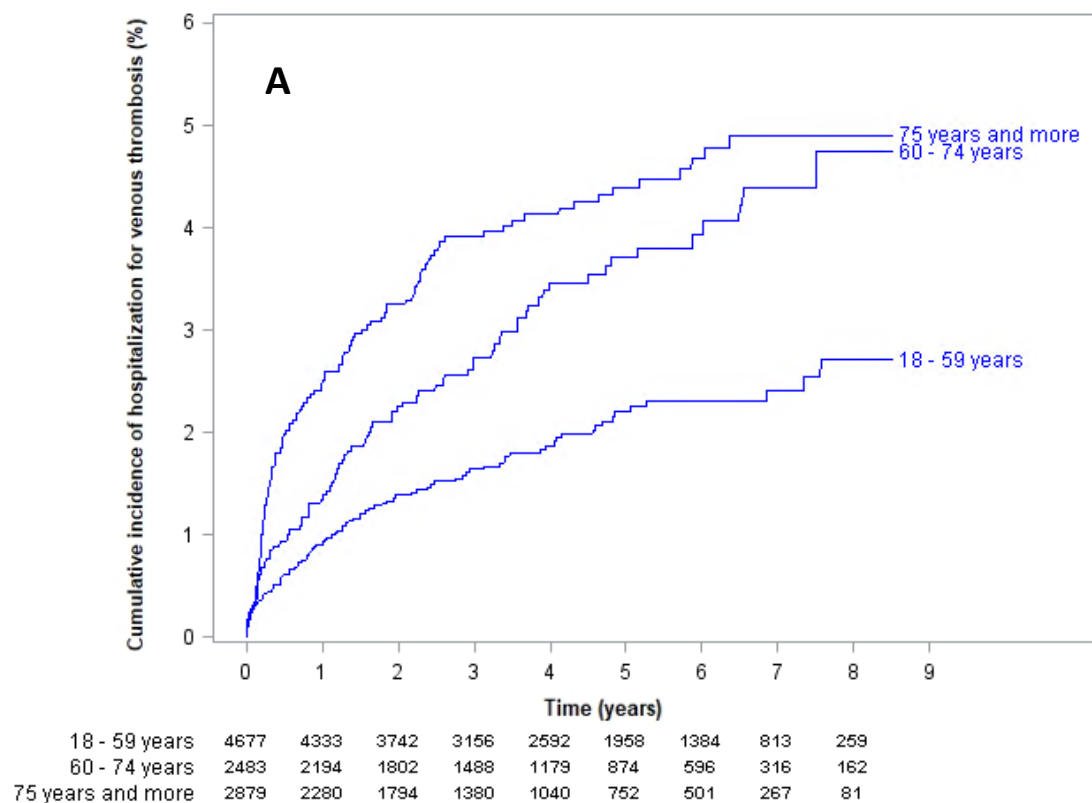


Figure S3. Cumulative incidence risk curves for hospitalisations for venous thrombosis (Panel A) and for arterial thrombosis (Panel B) by age groups in patients with primary immune thrombocytopenia.

Supplementary Tables

Supplementary Table S1. Causes of secondary immune thrombocytopenia and corresponding codes from the International Classification of Diseases 10th version (ICD-10).

Causes	ICD-10 codes
Hematological malignancies	C77, C81-C96
Lymphoma	C77, C81-C86
Hodgkin lymphoma	C81
B-cell chronic lymphocytic leukemia	C91.1
Multiple myeloma and malignant plasma cell neoplasms	C90
Waldenström macroglobulinemia	C88.0
Myelodysplastic syndromes	D46
Antiphospholipid syndrome	D68.6
Viral hepatitis B or C	B16, B18.0-B18.2
Viral hepatitis C	B18.2
Viral hepatitis B	B16, B18.0-B18.1
HIV	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, M06.3, M06.2-M06.3, M06.8, D06.9
Sarcoidosis	D86
Immunodeficiency (other than HIV)	D80-D84

Abbreviation: ICD-10: International Classification of Diseases, 10th version; HIV: human immunodeficiency virus.

Supplementary Table S2. International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10) codes used for the identification of arterial thrombosis.

ICD-10 label	ICD-10 code	PPV % (95% CI)
Peripheral Arterial Thrombosis		
Arterial embolism and thrombosis	I74	98 (91 - 100)¹
Embolism and thrombosis of abdominal aorta	I74.0	
Embolism and thrombosis of other and unspecified parts of aorta	I74.1	
Embolism and thrombosis of arteries of upper extremities	I74.2	
Embolism and thrombosis of arteries of lower extremities	I74.3	
Embolism and thrombosis of arteries of extremities, unspecified	I74.4	
Embolism and thrombosis of iliac artery	I74.5	
Embolism and thrombosis of other arteries	I74.8	
Embolism and thrombosis of unspecified artery	I74.9	
Ischemic strokes		
Stroke, not specified as hemorrhage or infarction	I64	87 (74 - 95)²
Cerebral infarction	I63	96 (95 - 97)²
Cerebral infarction due to thrombosis of precerebral arteries	I63.0	
Cerebral infarction due to embolism of precerebral arteries	I63.1	
Cerebral infarction due to unspecified occlusion or stenosis of precerebral arteries	I63.2	
Cerebral infarction due to thrombosis of cerebral arteries	I63.3	
Cerebral infarction due to embolism of cerebral arteries	I63.4	
Cerebral infarction due to unspecified occlusion or stenosis of cerebral arteries	I63.5	
Other cerebral infarction	I63.8	
Cerebral infarction, unspecified	I63.9	
Transient ischemic attack		
Transient ischemic attack and related syndromes	G45	89 (85 - 93)²
Vertebro-basilar artery syndrome	G45.0	
Carotid artery syndrome (hemispheric)	G45.1	
Multiple and bilateral precerebral artery syndromes	G45.2	
Amaurosis fugax	G45.3	
Transient global amnesia	G45.4	
Other transient cerebral ischaemic attacks and related syndromes	G45.8	
Transient ischemic attack	G45.9	
Acute ischemic heart disease		
Angina pectoris	I20	-
Unstable angina	I20.0	67 (38 - 88) ³
Angina pectoris with documented spasm	I20.1	-
Other forms of angina pectoris	I20.8	-
Angina pectoris, unspecified	I20.9	-
Acute myocardial infarction	I21	90 (76 - 97)³
Acute transmural myocardial infarction of anterior wall	I21.0	
Acute transmural myocardial infarction of inferior wall	I21.1	
Acute transmural myocardial infarction of other sites	I21.2	
Acute transmural myocardial infarction of unspecified site	I21.3	
Acute subendocardial myocardial infarction	I21.4	
Acute myocardial infarction, unspecified	I21.9	
Subsequent myocardial infarction	I22	-
Subsequent myocardial infarction of anterior wall	I22.0	
Subsequent myocardial infarction of inferior wall	I22.1	
Subsequent myocardial infarction of other sites	I22.8	
Subsequent myocardial infarction of unspecified site	I22.9	
Other acute ischaemic heart diseases	I24	100 (16 - 100)³
Coronary thrombosis not resulting in myocardial infarction	I24.0	
Dressler syndrome	I24.1	
Other forms of acute ischaemic heart disease	I24.8	
Acute ischaemic heart disease, unspecified	I24.9	
Others		
Intracardiac thrombosis, not elsewhere classified	I51.3	-
Ischaemia and infarction of kidney	N28.0	-
Infarction of liver	K76.3	-
Infarctions of spleen	D73.5	-

Abbreviation: ICD-10: International Classification of Diseases, 10th version; PPV: positive predictive value.

¹ According to Prat *et al.* Fundamental and Clinical Pharmacology. 2018;32(1):108-113.

² According to Giroud *et al.* European Neurology. 2015;74(1-2):92-99.

³ According to Bezin *et al.* Fundamental and Clinical Pharmacology. 2015;29(6):586-591.

Supplementary Table S3. International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10) codes used for the identification of venous thrombosis.

ICD-10 label	ICD-10 code	PPV % (95% CI)
Peripheral vein thrombosis		
Peripheral vein thrombosis	I80	92 (84 - 96) ¹
Phlebitis and thrombophlebitis of superficial vessels of lower extremities	I80.0	
Phlebitis and thrombophlebitis of femoral vein	I80.1	
Phlebitis and thrombophlebitis of other deep vessels of lower extremities	I80.2	
Phlebitis and thrombophlebitis of lower extremities, unspecified	I80.3	
Phlebitis and thrombophlebitis of other sites	I80.8	
Phlebitis and thrombophlebitis of unspecified site	I80.9	
Portal vein thrombosis	I81	
Other venous embolism and thrombosis	I82	
Budd-Chiari syndrome	I82.0	
Thrombophlebitis migrans	I82.1	
Embolism and thrombosis of vena cava	I82.2	
Embolism and thrombosis of renal vein	I82.3	
Embolism and thrombosis of other specified veins	I82.8	
Embolism and thrombosis of unspecified vein	I82.9	
Pulmonary Embolism		
Pulmonary embolism	I26	86 (77 - 92) ¹
Pulmonary embolism with mention of acute cor pulmonale	I26.0	
Pulmonary embolism without mention of acute cor pulmonale	I26.9	
Cerebral venous thrombosis		
Cerebral venous thrombosis		
Cerebral infarction due to cerebral venous thrombosis, non-pyogenic	I63.6	-
Non-pyogenic thrombosis of intracranial venous system	I67.6	-
Venous complications in pregnancy and puerperium		
Venous complications in pregnancy		
Deep phlebothrombosis in pregnancy	O22.3	-
Cerebral venous thrombosis in pregnancy	O22.5	-
Venous complication in pregnancy, unspecified	O22.9	-
Venous complications in the puerperium		
Deep phlebothrombosis in the puerperium	O87.1	-
Cerebral venous thrombosis in the puerperium	O87.3	-
Venous complication in the puerperium, unspecified	O87.9	-
Others		
Phlebitis of portal vein	K75.1	-

Abbreviation: ICD-10: International Classification of Diseases, 10th version; PPV: positive predictive value.

¹ According to Prat *et al.* Fundamental and Clinical Pharmacology. 2018;32(1):108-113.

Supplementary Table S4. Codes of comorbidities used in the study.

	Covariables	ICD-10 Codes (hospital and chronic disease in France)	Procedures	Drugs (ATC codes)
History of cardiovascular disease	Myocardial infarction*	I21, I22, I252, I255		
	Congestive heart failure*	I110, I130, I132, I50		
	Peripheral vascular disease*	I70, I71, I731, I738, I739, I771, I790, I792, K551, K558, K559, Z958, Z959	Peripheral vascular stenting	
	Cerebrovascular event history*	G45, G46, H340, I60-I69		
	Atrial fibrillation	I48		At least 2 reimbursements of flecainide (C01BC04) or amiodarone (C01BD01)
Diabetes*	Diabetes	E100, E101, E106, E108, E109, E110, E111, E116, E118, E119, E120, E121, E126, E128-E131, E136, E138-E141, E146, E148, E149		At least 3 reimbursements (or at least 2 in case of large pack sizes) of oral antidiabetic agents (A10B) and/or insulin (A10A)
	Diabetes with end-organ damage*	E102-E105, E107, E112-E115, E117, E122-E125, E127, E132-E135, E137, E142-E145, E147	Laser surgery for diabetic retinopathy	
Chronic kidney disease	Moderate or severe renal disease*	I120, I131, N032-N037, N052-N057, N18, N19, N250, Z490, Z491, Z492, Z940, Z992	Dialysis	
Chronic liver disease	Mild liver disease*	B18, K700-K703, K709, K713K715, K717, K73, K74, K760, K762-K764, K768, K769, Z944		
	Moderate or severe liver disease*	I850, I859, I864, I982, K704, K711, K721, K729, K765- K767		
Cancer	Any tumor (including lymphoma and leukaemia except for malignant neoplasm of skin)*	C00-C26, C30-C34, C37-C41, C43, C45-C58, C60- C76, C81-C85, C88, C90-C97		
	Metastatic solid tumor*	C77-C80		
Splenectomy	Splenectomy		FFFA001, FFFC001 specific codes (France)	

* As defined by Bannay *et al.* Med Care 2016;54:188–94.

Abbreviations: ATC: Anatomical Therapeutic Chemical classification system; ICD-10: International Classification of Diseases, 10th version.

Supplementary Table S5. ATC codes for drugs selected in the study.

Drugs	ATC codes
<u>ITP drugs</u>	
Corticosteroids	H02AB01, H02AB02, H02AB04, H02AB06, H02AB07
Intravenous immunoglobulins	J06BA
Oral immunosuppressant drugs	L04A, L01AA01, L01BA01
Methotrexate	L01BA01, L04AX03
Ciclosporin	L04AD01
Tacrolimus	L04AD02
Mycophenolate mofetil	L04AA06
Azathioprine	L04AX01
Sirolimus	L04AA10
Oral cyclophosphamide	L01AA01
Rituximab	L01XC02
Dapsone	J04BA02
Danazol	G03XA01
Thrombopoietin receptor agonists	B02BX04, B02BX05
Elthrombopag	B02BX05
Romiplostim	B02BX04
<u>Other drugs</u>	
Lipid-lowering drugs	C10
Antihypertensive drugs	C02, C03, C07, C08C, C08G, C09, C10BX03
Antiplatelet drugs	B01AC, C10BX01, C10BX02,
Anticoagulant drugs	B01AA, B01AB, B01AE, B01AF, B01AX05
Oestrogen therapy	G03AA, G03AB, G03C, G03F, G03G

Abbreviation: ATC: Anatomical Therapeutic Chemical classification system; ITP: immune thrombocytopenia.

Supplementary Table S6. Variables associated with venous thrombosis in patients with primary immune thrombocytopenia using the Fine and Gray model.

Variables	Number of events	Number of patients	Univariate Fine and Gray model		Multivariate* Fine and Gray model	
			HR	95% CI	HR	95% CI
All	292	10,039	-	-	-	-
Age group (years)						
18-59	91	4,677	Reference		Reference	
60-74	82	2,483	1.73	1.28 - 2.33	1.50	1.09 - 2.07
≥75	119	2,879	2.15	1.64 - 2.83	1.84	1.33 - 2.54
Males	144	4,492	1.21	0.97 - 1.53	1.01	0.79 - 1.29
Diabetes	27	1,123	0.81	0.54 - 1.20	0.65	0.43 - 0.98
Liver disease	10	369	0.92	0.49 - 1.73	1.02	0.54 - 1.92
Chronic kidney disease	13	379	1.23	0.71 - 2.20	1.00	0.56 - 1.78
Cancer	29	567	1.87	1.27 - 2.74	1.41	0.94 - 2.13
History of venous thrombosis	12	99	4.61	2.56 - 8.30	4.13	2.18 - 7.84
Evans syndrome	18	275	3.27	2.02 - 5.30	2.29	1.40 - 3.76
Exposure to ITP treatments**						
Corticosteroids	136	8,341	3.68	2.87 - 4.73	3.13	2.43 - 4.03
IVIg	41	5,415	3.06	2.09 - 4.49	1.68	1.16 - 2.43
TPO-RAs	41	1,766	2.93	2.10 - 4.10	2.27	1.58 - 3.27
Rituximab	25	2,291	1.85	1.21 - 2.84	1.06	0.66 - 1.68
Splenectomy	41	978	3.05	2.16 - 4.32	3.53	2.45 - 5.08

*Multivariable model is also adjusted for antiplatelet drugs, anticoagulant drugs and oestrogen therapy (time-varying exposure).

**Exposures to ITP treatments were considered time-varying variables during the follow-up.

Abbreviations: 95% CI: 95% confidence interval; ITP: immune thrombocytopenia; IVIg: intravenous immunoglobulin; TPO-RAs: thrombopoietin receptor agonist.

Supplementary Table S7. Variables associated with arterial thrombosis in patients with primary immune thrombocytopenia using the Fine and Gray model.

Variables	Number of events	Number of patients	Univariate Fine and Gray model		Multivariable* Fine and Gray model	
			HR	95% CI	HR	95% CI
All	661	10,039	-	-	-	-
Age group (years)						
18-59	127	4,677	Reference		Reference	
60-74	225	2,483	3.50	2.82 - 4.35	2.03	1.59 - 2.61
≥75	309	2,879	4.14	3.35 - 5.11	2.02	1.55 - 2.63
Males	416	4,492	2.18	1.86 - 2.56	1.53	1.29 - 1.81
Diabetes	135	1,123	2.12	1.76 - 2.57	1.15	0.94 - 1.42
Liver disease	27	369	1.12	0.76 - 1.64	0.96	0.65 - 1.41
Chronic kidney disease	46	379	2.08	1.53 - 2.82	1.02	0.74 - 1.39
Cancer	56	567	1.56	1.18 - 2.05	1.05	0.80 - 1.39
History of cardiovascular disease	252	1,550	3.75	3.19 - 4.40	1.74	1.40 - 2.15
Evans syndrome	18	272	1.29	0.81 - 2.06	1.17	0.73 - 1.86
Exposure to ITP treatments**						
Corticosteroids	142	8,293	1.18	0.97 - 1.44	0.97	0.79 - 1.19
IVIg	59	1,168	1.55	1.15 - 2.08	1.33	0.99 - 1.79
TPO-RAs	68	1,741	2.04	1.58 - 2.62	1.74	1.35 - 2.23
Rituximab	34	2,271	1.27	0.89 - 1.80	1.05	0.73 - 2.15
Splenectomy	51	966	1.21	0.90 - 1.62	1.63	1.25 - 2.15

*Multivariable model is also adjusted for antiplatelet drugs, anticoagulant drugs, lipid-lowering drugs and antihypertensive drugs (time-varying exposure).

**Exposures to ITP treatments were considered time-varying variables during the follow-up.

Abbreviations: 95% CI: 95% confidence interval; ITP: immune thrombocytopenia; IVIg: intravenous immunoglobulin; TPO-RAs: thrombopoietin receptor agonist.

Supplementary Table S8. Variables associated with venous thrombosis in patients with primary immune thrombocytopenia using the Cox model and Fine and Gray model by age subgroups (patients < 60 years and ≥ 60 years).

Variables	Patients < 60 years						Patients ≥ 60 years					
	Number of events	Number of patients	Multivariable * Cox model		Multivariable * Fine and Gray model		Number of events	Number of patients	Multivariable * Cox model		Multivariable * Fine and Gray model	
			HR	95% CI	HR	95% CI			HR	95% CI	HR	95% CI
All	91	4,677	-	-	-	-	201	5,362	-	-	-	-
Males	51	1,720	1.17	0.76 - 1.80	1.17	0.76 - 1.81	97	2,772	0.96	0.72 - 1.29	0.95	0.71 - 1.27
Diabetes	2	174	0.50	0.11 - 2.19	0.44	0.10 - 2.04	25	949	0.74	0.49 - 1.14	0.70	0.46 - 1.07
Liver disease	4	149	1.32	0.45 - 3.85	1.17	0.41 - 3.34	6	220	0.86	0.38 - 1.94	0.82	0.36 - 1.85
Chronic kidney disease	4	51	3.28	1.02 - 10.60	3.12	1.01 - 9.69	9	328	0.96	0.49 - 1.87	0.80	0.41 - 1.58
Cancer	5	85	2.08	0.69 - 6.25	1.80	0.62 - 5.21	24	482	1.55	1.00 - 2.39	1.32	0.84 - 2.06
History of venous thrombosis	4	29	5.56	1.51 - 20.46	5.61	1.56 - 20.11	8	70	3.96	1.87 - 8.40	3.59	1.67 - 7.70
Evans syndrome	6	117	2.88	1.23 - 6.72	2.76	1.16 - 6.55	12	158	2.19	1.21 - 3.93	2.13	1.18 - 3.87
Exposure to ITP treatments**												
Corticosteroids	34	4,009	2.99	1.79 - 5.01	2.93	1.76 - 4.87	102	4,332	3.76	2.79 - 5.06	3.26	2.43 - 4.36
IVIg	16	2,607	2.77	1.46 - 5.24	2.58	1.38 - 4.82	25	2,808	1.72	1.07 - 2.76	1.33	0.84 - 2.11
TPO-RAs	11	730	2.42	1.19 - 4.94	2.46	1.20 - 5.02	30	1,036	2.18	1.44 - 3.30	2.18	1.43 - 3.31
Rituximab	7	1,189	1.02	0.43 - 2.41	0.93	0.39 - 2.24	18	1,102	1.38	0.81 - 2.33	1.11	0.28 - 4.72
Splenectomy	20	633	3.10	1.83 - 5.27	3.15	1.85 - 5.36	12	345	2.72	1.70 - 4.34	3.17	1.96 - 5.13

*Multivariable model is also adjusted for antiplatelet drugs, anticoagulant drugs and oestrogen therapy (time-varying exposure).

**Exposures to ITP treatments were considered time-varying variables during the follow-up.

Abbreviations: 95% CI: 95% confidence interval; ITP: immune thrombocytopenia; IVIg: intravenous immunoglobulin; TPO-RAs: thrombopoietin receptor agonist.

Supplementary Table S9. Variables associated with arterial thrombosis in patients with primary immune thrombocytopenia using the Cox model and Fine and Gray model by age subgroups (patients < 60 years and ≥60 years).

Variables	Patients < 60 years						Patients ≥ 60 years					
	Number of events	Number of patients	Multivariable * Cox model		Multivariable * Fine and Gray model		Number of events	Number of patients	Multivariable * Cox model		Multivariable * Fine and Gray model	
			HR	95% CI	HR	95% CI			HR	95% CI	HR	95% CI
All	127	4,677	-	-			534	5,362	-	-		
Males	78	1,720	2.02	1.38 - 2.95	2.00	1.36 - 2.91	338	2,772	1.42	1.18 - 1.71	1.41	1.18 - 1.70
Diabetes	13	174	1.88	0.95 - 3.70	1.91	0.97 - 3.77	122	949	1.19	0.96 - 1.47	1.13	0.91 - 1.39
Liver disease	7	149	1.26	0.60 - 2.65	1.07	0.50 - 2.29	20	220	0.98	0.63 - 1.52	0.87	0.56 - 1.36
Chronic kidney disease	7	51	2.45	1.06 - 5.68	2.26	0.97 - 5.24	39	328	1.15	0.82 - 1.60	0.94	0.67 - 1.32
Cancer	6	85	2.81	1.20 - 6.56	2.16	0.86 - 5.41	50	482	1.14	0.86 - 1.52	1.00	0.75 - 1.34
History of cardiovascular disease	30	137	5.15	2.51 - 10.55	4.94	2.42 - 10.09	222	1,413	1.74	1.41 - 2.15	1.57	1.27 - 1.93
Evans syndrome	4	115	1.50	0.53 - 4.21	1.45	0.51 - 4.09	14	157	1.13	0.67 - 1.90	1.14	0.68 - 1.92
Exposure to ITP treatments												
Corticosteroids	28	3,999	1.66	1.06 - 2.60	1.61	1.02 - 2.54	114	4,294	1.08	0.86 - 1.35	0.90	0.72 - 1.13
IVIg	15	2,597	2.27	1.25 - 4.10	1.98	1.11 - 3.53	44	2,779	1.74	1.22 - 2.50	1.20	0.85 - 1.70
TPO-RAs	15	726	2.36	1.31 - 4.24	2.43	1.35 - 4.35	53	1,015	1.48	1.10 - 1.98	1.46	1.09 - 1.96
Rituximab	9	1,176	1.59	0.76 - 3.33	1.51	0.73 - 3.14	25	1,095	1.18	0.78 - 1.79	0.97	0.64 - 1.48
Splenectomy	23	630	2.37	1.41 - 3.97	2.50	1.49 - 4.18	28	336	1.18	0.80 - 1.73	1.37	0.93 - 2.02

*Multivariable model is also adjusted for antiplatelet drugs, anticoagulant drugs and oestrogen therapy (time-varying exposure).

**Exposures to ITP treatments were considered time-varying variables during the follow-up.

Abbreviations: 95% CI: 95% confidence interval; ITP: immune thrombocytopenia; IVIg: intravenous immunoglobulin; TPO-RAs: thrombopoietin receptor agonist.

Supplementary Table S10. Variables associated with venous thrombosis in patients with persistent/chronic primary immune thrombocytopenia using the Cox model and Fine and Gray model.

Variables	Number of events	Number of patients	Multivariable * Cox model		Multivariable * Fine and Gray model	
			HR	95% CI	HR	95% CI
All	252	7,486	-	-	-	-
Age group (years)						
18-59	82	3,557	Reference		Reference	
60-74	70	1,894	1.43	1.02 - 2.00	1.38	0.99 - 1.94
≥75	100	2,035	2.07	1.48 - 2.90	1.77	1.26 - 2.49
Males	126	3,250	1.06	0.81 - 1.39	1.05	0.81 - 1.37
Diabetes	23	793	0.73	0.47 - 1.14	0.68	0.44 - 1.06
Liver disease	9	255	1.18	0.60 - 2.33	1.16	0.59 - 2.28
Chronic kidney disease	11	246	1.21	0.64 - 2.27	1.17	0.62 - 2.18
Cancer	24	404	1.63	1.04 - 2.54	1.38	0.87 - 2.18
History of venous thrombosis	10	63	4.99	2.48 - 10.03	4.57	2.24 - 9.34
Evans syndrome	18	256	2.31	1.41 - 3.78	2.27	1.38 - 3.75
Exposure to ITP treatments**						
Corticosteroids	126	6,548	3.59	2.74 - 4.69	3.14	2.40 - 4.11
IVIg	34	4,458	1.92	1.27 - 2.91	1.67	1.11 - 2.52
TPO-RAs	41	1,717	2.25	1.57 - 3.23	2.18	1.51 - 3.15
Rituximab	25	2,291	1.25	0.79 - 1.95	0.98	0.62 - 1.55
Splenectomy	41	978	3.13	2.18 - 4.50	3.34	2.31 - 4.83

*Multivariable model is also adjusted for antiplatelet drugs, anticoagulant drugs and oestrogen therapy (time-varying exposure).

**Exposures to ITP treatments were considered time-varying variables during the follow-up.

Abbreviations: 95% CI: 95% confidence interval; IVIg: intravenous immunoglobulin; TPO-RAs: thrombopoietin receptor agonist.

Supplementary Table S11. Variables associated with arterial thrombosis in patients with persistent/chronic primary immune thrombocytopenia using the Cox model and Fine and Gray model.

Variables	Number of events	Number of patients	Multivariable * Cox model		Multivariable * Fine and Gray model	
			HR	95% CI	HR	95% CI
All	252	7,486	-	-	-	-
Age group (years)						
18-59	116	3,557	Reference		Reference	
60-74	180	1,894	1.92	1.47 - 2.51	1.84	1.41 - 2.41
≥75	226	2,035	2.00	1.49 - 2.69	1.75	1.31 - 2.35
Males	324	3,250	1.59	1.31 - 1.91	1.56	1.30 - 1.88
Diabetes	103	793	1.29	1.02 - 1.62	1.21	0.96 - 1.53
Liver disease	19	255	0.99	0.63 - 1.56	0.92	0.58 - 1.45
Chronic kidney disease	31	246	1.15	0.79 - 1.67	1.05	0.72 - 1.52
Cancer	41	404	1.18	0.85 - 1.63	1.04	0.75 - 1.45
History of cardiovascular disease	180	1,044	1.83	1.42 - 2.35	1.70	1.33 - 2.18
Evans syndrome	17	253	1.14	0.71 - 1.84	1.16	0.72 - 1.87
Exposure to ITP treatments**						
Corticosteroids	122	6,506	1.11	0.89 - 1.39	0.94	0.75 - 1.17
IVIg	53	4,424	2.03	1.47 - 2.80	1.68	1.22 - 2.32
TPO-RAs	66	1962	1.58	1.21 - 2.07	1.53	1.17 - 2.01
Rituximab	34	2,271	1.28	0.89 - 1.84	0.97	0.67 - 1.41
Splenectomy	51	966	1.38	1.03 - 1.87	1.49	1.10 - 2.01

*Multivariable model is also adjusted for antiplatelet drugs, anticoagulant drugs and oestrogen therapy (time-varying exposure).

**Exposures to ITP treatments were considered time-varying variables during the follow-up.

Abbreviations: 95% CI: 95% confidence interval; IVIg: intravenous immunoglobulin; TPO-RAs: thrombopoietin receptor agonist.

Supplementary Appendix

Tableaux non reproduits dans l'article publié dans le British Journal of Hematology

Supplementary Table S12. Variables associated with venous thrombosis in patients with primary immune thrombocytopenia using the Cox model and introducing the hospitalization as time-varying variable.

Variables	Multivariable * Cox model	
	HR	95% CI
All	-	-
Age group (years)		Reference
18-59		
60-74	1.58	1.15 - 2.17
≥75	2.23	1.62 - 3.06
Males	1.02	0.80 - 1.30
Diabetes	0.69	0.46 - 1.04
Liver disease	1.09	0.58 - 2.05
Chronic kidney disease	1.12	0.63 - 2.00
Cancer	1.67	1.12 - 2.50
History of venous thrombosis	4.38	2.34 - 8.20
Evans syndrome	2.35	1.44 - 3.83
Exposure to ITP treatments**		
Corticosteroids	3.28	2.54 - 4.24
IVIg	2.09	1.42 - 3.07
TPO-RAs	2.19	1.52 - 3.15
Rituximab	1.31	0.84 - 2.05
Splenectomy	3.20	2.25 - 4.57
Hospitalisation**	1.94	1.27 - 2.96

*Multivariable model is also adjusted for antiplatelet drugs, anticoagulant drugs and oestrogen therapy (time-varying exposure).

**Exposures to ITP treatments and hospitalisation were considered time-varying variables during the follow-up.

Abbreviations: 95% CI: 95% confidence interval; IVIg: intravenous immunoglobulin; TPO-RAs: thrombopoietin receptor agonist.

Supplementary Table S13. Variables associated with arterial thrombosis in patients with primary immune thrombocytopenia using the Cox model and introducing the hospitalization as time-varying variable.

Variables	Multivariable * Cox model	
	HR	95% CI
All	-	-
Age group (years)		
18-59		Reference
60-74	2.08	1.62 - 2.67
≥75	2.32	1.79 - 3.02
Males	1.54	1.31 - 1.83
Diabetes	1.22	0.99 - 1.49
Liver disease	1.08	0.74 - 1.59
Chronic kidney disease	1.14	0.83 - 1.56
Cancer	1.19	0.90 - 1.57
History of cardiovascular disease	1.90	1.54 - 2.35
Evans syndrome	1.11	0.70 - 1.77
Exposure to ITP treatments**		
Corticosteroids	1.17	0.96 - 1.44
IVIg	1.69	1.23 - 2.32
TPO-RAs	1.66	1.28 - 2.16
Rituximab	1.26	0.88 - 1.80
Splenectomy	1.48	1.10 - 1.99
Hospitalisation**	2.26	1.68 - 3.04

*Multivariable model is also adjusted for antiplatelet drugs, anticoagulant drugs and oestrogen therapy (time-varying exposure).

**Exposures to ITP treatments and hospitalisation were considered time-varying variables during the follow-up.

Abbreviations: 95% CI: 95% confidence interval; IVIg: intravenous immunoglobulin; TPO-RAs: thrombopoietin receptor agonist.

Supplementary Table S14. Characteristics at diagnosis of the patients included in the study and according to the dispensing of TPO-RA and rituximab during the follow-up.

Characteristics at diagnosis	Patients N=10,039	Patients with at least one dispensing of TPO-RA N=1,795	Patients with at least one dispensing of rituximab N=2,321
Age group (years)			
18-39, n (%)	2,502 (24.9)	343 (19.1)	584 (25.2)
40-59, n (%)	2,175 (21.7)	395 (22.0)	616 (26.5)
60-74, n (%)	2,483 (24.7)	513 (28.6)	603 (26.0)
≥75, n (%)	2,879 (28.7)	544 (30.3)	518 (22.3)
Men, n (%)	4,492 (44.8)	919 (51.2)	1,045 (45.0)
Persistent or chronic ITP, ^a n (%)	7,486 (74.6)	1,746 (97.3)	2,321 (100)
Severe ITP at diagnosis, ^b n (%)	243 (2.4)	58 (3.2)	61 (2.6)
Evans syndrome, n (%)	280 (2.8)	76 (4.2)	153 (6.6)
Comorbidities			
Diabetes, n (%)	1,123 (11.2)	224 (12.5)	247 (10.6)
History of arterial thrombosis, n (%)	478 (4.7)	89 (5.0)	92 (4.0)
History of venous thrombosis, n (%)	99 (1.0)	9 (0.5)	12 (0.5)
History of cardiovascular disease, n (%)	1,111 (11.1)	173 (9.6)	192 (8.3)
Liver disease, n (%)	369 (3.7)	68 (3.8)	73 (3.2)
Chronic kidney disease, n (%)	379 (3.8)	52 (2.9)	63 (2.7)
Cancer, n (%)	567 (5.7)	116 (6.5)	101 (4.4)

Abbreviation : ITP : immune thrombocytopenia.

Annexe V. *Peer-reviewing* de l'étude "Risk factors of hospitalization for thrombosis in adults with primary immune thrombocytopenia including disease specific treatments. A French nationwide cohort study.", British Journal of Hematology et réponses des auteurs.

Editor-in-chief

We would like to give you the opportunity to revise your paper in the light of the reviewer comments but we appreciate that some of the concerns represent inherent aspects of the study design and may not be fixable. If you can respond to all the reviewer comments we will be happy to see a new version but please be advised we cannot guarantee acceptance at this stage. PLEASE NOTE THE BJH USES VANCOUVER STYLE FOR REFERENCES AND WE WILL REQUIRE THIS FORMAT IN THE FINAL VERSION.

Your paper may be acceptable for publication in the Journal if you can modify it in accordance with the comments made by the referees and any additional points listed below.

Dear Editor, thank you for your comments. This type of database and design are mandatory in order to assess the best way forward in dealing with this important clinical issue given the rarity of the event. However, we are fully aware of the intrinsic limitations that are discussed at length in the manuscript to weight our results in an attempt to facilitate understanding by individuals who are not pharmacoepidemiology experts. We apologise for the references. We have now adopted the Vancouver style. We hope that you will be satisfied with our responses.

Margaux Lafaurie and Guillaume Moulis, on behalf of all authors.

Reviewer: 1

Lafaurie and colleagues use the database from the FAITH cohort of incident primary adult ITP patients to estimate risk (hazard ratios, CI's) of venous thrombosis (VT) and arterial thrombosis (AT) associated with several common approaches to the treatment of ITP. They identify prothrombotic effects of corticosteroids, thrombopoietin receptor agonists (TRAs), intravenous immune globulin (IVIG) and splenectomy using rituximab as an internal treatment control. The information might help inform decisions concerning treatment options.

This is an important but very difficult topic to address. I have a number of questions for the authors.

General comments

Basically, I am not convinced that the authors have isolated the risk of thrombosis due to intrinsic disease activity from the effect on the platelet count from the impact of each intervention. I think

the authors are trying to resolve too many complex issues in one paper and thereby cannot control for the major variables they need in order to isolate the effect of drug or drug duration or drug dose or persistence of drug effect. At the end of the day, I don't see that the magnitude of differences among drugs in HRs outweigh other different benefits/risks, e.g. corticosteroids vs splenectomy vs. TRAs, enough to alter choice of agent. Do the authors disagree? Do they have mitigation strategies to lessen the risk:benefit and improve outcomes.

The aim of this study was not to assess the global risk/benefit ratio of ITP drugs, which indeed would have required many other variables and individual assessment in clinical practice. On the contrary, the aim of our study was to assess thrombosis-related risk factors, which have never been measured in this way, in a single large cohort of patients with ITP, including exposure to ITP treatments (drugs and splenectomy) using a time-varying approach. Thrombosis-related risk factors need to be assessed to allow haematologists to choose optimum treatment (particularly second-line) for each individual patient given the estimated risks of bleeding, infection and thrombosis (in conjunction with patient preference, cost and drug availability).

The various modalities differ widely in their duration of effect on each parameter – exposure times to the drug, duration of effect on platelet count, possible impact on risk of thrombosis. The impact of rituximab (short and infrequent exposures, initial rise in platelet count in about half the patients lasting several months, long-term effect in 20-30%, designed to alter natural history through suppression of B-cell production. These effects of rituximab differs from the treatment approaches (prn, persistent, etc., percent response, magnitude and duration of response), biological effects on antibodies and other relevant properties of corticosteroids, TRAs, IVIG and splenectomy in every aspect and each of these interventions have their own profile. Do patients who respond to splenectomy differ from those who fail? Therefore, rituximab is not a universal comparator that controls for all relevant risk factors under than the effect of each individual modality.

All analyses were adjusted for baseline risk factors and all treatment exposures were time-varying (see responses below for details on definition of exposure). A patient is still at increased risk of thrombosis post-splenectomy, regardless of whether or not he/she responds. In the event of a post-splenectomy relapse, rescue treatments were also included in the analysis together with other time-varying risk factors. Rituximab is the unique active treatment against ITP, with no intrinsic increased risk of thrombosis. It is widely used in France in patients with persistent/chronic, active ITP. Consequently, we believe it is the best active comparator to consider the risk of thrombosis in relation to disease activity. The platelet count is not correlated to thrombosis in ITP and more complex haemostatic tests are not routinely feasible (furthermore, laboratory test results are not recorded in the national health database). Following discussion with European ITP experts, the duration of exposure to rituximab was fixed at six months given the mean B-cell depletion.

The authors must compare VTE/AT based on duration of exposure and at after defined times after drug exposure and not simply yes/no to exposure. Drugs is used at or near the time of thrombosis are not the same as those that were discontinued or biological modifiers with impacts that cannot be altered. For example. patients should be compared at 1, 6, 12 and 24 months after each modality. Patients should be stratified based on platelet response. In this regard, I don't understand Table 4. I am not sure what the "reference" is. For example- are they treating each exposure as binary such that the hazard ratio reflects received "corticosteroids alone" vs. "NOT corticosteroids alone".

Each treatment was considered as a time-varying variable, with each day as a unit. This means that the exposure to all treatments was measured each day (see the manuscript) and each exposure to a given treatment was compared to patients not exposed to this treatment. The outcome was measured during periods of exposure to each treatment. These risks are adjusted for all other treatment exposures in the multivariable model. Regarding Table 4, we acknowledge that this is not clear and what we measured is difficult to transpose to clinical practice. Moreover, the few events in each category precluded the use of multivariable models. Overall, this model, even if presented as exploratory analysis is likely to be imprecise and somewhat artificial. Consequently, we deleted this analysis from the manuscript, and discussed the further need to assess the impact of treatment combinations on thrombosis occurrence.

The major goal of the paper is to compare the impact of each modality on the rate of VT/AT. Yet, the comparisons that are made are with the healthy and rituximab populations and not intervention A vs intervention B, Which of these differences is statistically significant and, most importantly, why – is it the biology of the agent or its use or impact on disease?

Please see our response to the previous comment regarding comparisons. Concerns regarding the risk of indication bias and how this is handled, are discussed at length in the manuscript.

The choice of ITP populations to assess is also problematic or at least could be made to be more relevant. Outcome comparisons should be made between younger patients (18-49), which is a female dominant disease, with an older (e.g. >60) gender-neutral population. Different baseline risks/co-morbidities, different endpoints of treatment, perhaps different susceptibility to approach A over approach B. You could start by stating how many events were in each group perhaps in table 1.

Thank you for this comment. Indeed, such subgroup analyses are very useful in clinical practice to promote an understanding of the risks. All incidence rates according to subgroups (the easiest for clinicians to figure out) are indicated in Tables 2-3. Full multivariable analyses by age subgroups (<60 vs. ≥60-year-olds) are indicated in Supplementary Tables S8 and S9.

Moreover, we have indicated the number of AT/VT cases observed in each subgroup in Tables 2 and 3.

I think the multiple analyses are confusing (showing cox regressions in main document and then doing Fine and Grey in the supplements S6-11). I assume you planned on using Cox regression but then found you hadn't considered competing risk of death. The reasons why the models differ in their message needs explanation. It may be probably preferable to use the Fine and Grey with competing risk of death, so you could replace this in the main document instead of showing Cox. Otherwise, they authors have to justify why they don't need to account for competing risk of death and just show cox. But I don't think it helps to show more than one model without discussing why more than one is needed and what the differences tell us.

The Cox regression model is the standard model for analysing lifetime data, as defined here *a priori*. The Fine and Gray model is used for complementary analysis in case of the theoretical possibility of competitive risk by death, also defined here *a priori*; the interpretation is to assess whether associations follow the same direction in the Fine and Gray analysis as in the standard Cox analysis, i.e. in this case, there is no significant impact of possible competition by death on the Cox results. Moreover, HR computed with the Fine and Gray model are difficult to interpret alone. As explained in the article by Latouche *et al.* in the Journal of Clinical Epidemiology (2013), both analyses using Cox and Fine and Gray models are needed for a complete understanding of the event dynamics and this is generally the most rigorous scientific approach to analysing competing risks data.

Specific questions:

(1) Study population, page 6, line 47: Why did authors require 3 dispenses of corticosteroids in 6 months as a criterion for entry? All recent guidelines emphasize the need to terminate use of corticosteroids before then.

This is not mandatory to enter the cohort. This is used to refine the date of diagnosis for patients initially treated as outpatients and corresponds to <5% of the patients. The three courses of corticosteroids were chosen because it was possible that patients are exposed to three short steroid treatment cycles before entering the persistence phase and exposure to second-line treatments. We acknowledge that the 2019 International and ASH Guidelines tend towards earlier exposure to second-line treatments and argue in favour of the shortest exposure to corticosteroids, but the algorithm we used in this database, including this definition, appears to provide a very good positive predictive value for identifying the precise date of ITP onset in a validation study (Mezaache *et al.* Eur J Haematol 2017). Therefore, we chose to retain it for our study, with a study period ending before publication in the 2019 guidelines.

(2) Study population/definition of secondary ITP- includes MDS. Unlike the other disorders they listed in their secondary ITP definition. I think it would have been cleaner to exclude patients with a diagnosis of MDS as thrombocytopenia more likely due to MDS than ITP.

We agree with the reviewer. Our study was conducted in patients with primary ITP. Patients with MDS were considered patients with secondary ITP and were excluded. This is explained in the

Method section, population study: “Finally, patients with secondary ITP (including notably haematological malignancies, myelodysplastic syndrome or systemic lupus erythematosus), were identified using long-term disease and hospital discharge diagnoses of diseases causing secondary ITP in the year before ITP diagnosis (Supplementary Table S1) and were excluded.”

(2) Outcomes- The authors should state as a limitation that they only included thrombosis events that were severe enough to require hospitalization. Many DVTs are treated in the emergency department but managed in the outpatient setting.

We fully agree with the reviewer and this underestimation of all thromboses has already been discussed in the manuscript [Discussion section of the manuscript: “We focused on hospitalisations for thrombosis, which represent a major impact on patients’ health. As outpatient diagnoses are not registered in the database, non-serious thromboses (without hospitalisation) were not included as outcomes, thus leading to a potential underestimation of thromboses incidence”].

(3) Risk factors for VT/AT: The authors state they studied medication data as a time-varying covariate. What about splenectomy? Was this time-varying (e.g., a patient who had a splenectomy 1 year after ITP diagnosis was not considered exposed to splenectomy until after year 1?).

Exactly. Patients were “unexposed” before the date of the surgery and “exposed” after.

(4) Statistical analysis- page 9, line 30. How did they define persistence/chronic ITP? Did they rely on a code for chronic ITP?

Indeed, this was not defined in the manuscript - thank you for raising this point. We considered the definition used in the FAITH cohort (Moulis *et al.* Blood. 2014): patients with persistent or chronic ITP were defined with the presence of a long-term disease diagnosis of ITP (long-term diseases, recorded by general practitioners, and coded using ICD-10, correspond to diseases that give entitlement to full reimbursement of health care), 2 hospital stays with ITP discharge diagnosis ≥ 3 months apart, continuous exposure to ITP drugs (including polyvalent intravenous immunoglobulins) for ≥ 3 consecutive months and exposure to rituximab or splenectomy. We have added this definition at the end of the study population section in the Method.

(5) Statistical analysis. How were variables selected for inclusion in the multivariable model? It appears all variables were put into the model instead of selecting for variables that were significant in the univariate cox regressions. The authors should explain and justify this approach.

Indeed, an approach in some causal studies is to exclude the variables with no significant association in the univariate model to increase the precision of estimates (backward stepwise regression). However, the aim of this study was to measure the risk associated with all selected variables *a priori*. This explains why we included all of these variables in the multivariate model. We believe that the presentation of non-significant associations for some of these *a priori* important variables, following adjustment for all other covariables, is still important information.

We have modified the sentence in the Method section “To assess the risk factors for hospitalisations for VT and AT, we conducted univariate and multivariable (including all potential risk factors identified in the literature) Cox-proportional hazard regression analyses.”

(6) Results. Please include flow diagram of patients included/excluded from the initial cohort per Strobe guidelines for retrospective studies.

We have included a flowchart of the study population selection as Supplementary Figure S1. In the Results section of the manuscript, we have added the sentence: “The study population consisted of 10,039 adults with incident primary ITP (the selection of the population was detailed in a flow chart diagram in Supplementary Figure S1)”.

(7) Table 1- it seems odd that approximately 20% of the cohort did not get corticosteroids given the authors state this is first line therapy. Were steroids that were just given in the hospital not included?

The fact that 20-30% of patients are not treated (because of no indication, e.g. platelet count $>20-30 \times 10^9/L$ and no bleeding) corresponds to real world data from registries (see in UK, Schoonen *et al.*, Br J Haematol 2009; in France the CARMEN registry, Moulis *et al.* Am J Hematol 2017). To further assess your comment, it is true that corticosteroids dispensed during hospital stays are not recorded, but we do not think that this causes a major bias in terms of treated patient estimates because dexamethasone was seldom used in France during the study period. The standard treatment was oral prednisone for 3-4 weeks taken up to hospital discharge and dispensed by community pharmacies. Regarding the source of possible bias introduced into the principal analysis by the failure to record non-costly drugs (i.e. except IVIg and rituximab) during hospital stays, we conducted the recommended sensitivity analyses in pharmacoepidemiology to handle those “unobservable periods” and this did not change the results.

(8) Table 1. As mentioned above, the authors should state the mean/median time of exposure to each of the drugs. Patients may take eltrombopag for years, whereas patients are only at risk for VT from IVIG for 30 days. With very different exposure time of the drugs (years vs. 1 month), introduces bias.

Indeed. As mentioned earlier, exposures were time-varying variables and we split the follow-up period into intervals of one day. For each patient, exposure to each ITP drug was assessed on a daily basis. For all drugs, patients were considered exposed throughout the dispensing period (duration of exposure was calculated according to the number of units dispensed and with a 7-day period of grace), except i) for IVIg, with an exposure defined indeed by the 30 days following infusion, ii) for rituximab, exposure defined by the 6 months following infusion and iii) splenectomy defined by all post-surgical periods (see Methods section).

(9) The authors are treating each medication as a discrete entity, but this is not how they are used in complicated patients nor how hematologists assess risk benefit. So, patients on one drug are generally not as ill as those on multiple drugs creating imbalances in platelet counts and disease activity at the same time as falling into a different treatment category. As but one

example, are there inflection points for dose or duration of exposure to corticosteroids; for example, Is 1 mg/kg/prednisone for 3 months different than a lower dose given over a more protracted period of time. Does 3 months of a tapering dose of prednisone pose the same risk as 3 month pulses of high-dose dexamethasone?

Indeed. The risk function of thrombosis over time is not known. However, we do know that there is no clear dose-effect relationship for steroids (pharmacodynamics studies: see van Zanne *et al.*, JTH 2010; non-linear correlation of cumulative dose in the general population, see Johannesdottir *et al.* JAMA Intern Med 2013). As regards TPO-RAs, series of thrombosis and worldwide pharmacovigilance studies (see Nguyen *et al.* Drug Safety 2015) demonstrated that there is no correlation between dose or duration of exposure and thrombosis occurrence. As regards associations of drugs, see our previous response to your relevant general comment above.

(10) Table 2: Clarify in footnote exposure to ITP treatments are time-varying covariates (if they are time-varying and not binary, i.e. ANY exposure).

We have amended all tables presenting results of comparative analyses in line with your comment. We have added the following as a footnote “**Exposures to ITP treatments were considered time-varying variables during the follow-up.”

(11) Table 4- please clarify if patients would only be included in "corticosteroids+ IV IG" or corticosteroids +TPO-RAs if they received both at the same time?

Please see previous response.

(12) Table 4-what is reference in this table for the hazard ratios? Do hazard ratios represent hazard compared to patients who only received rituxan? Or is this the hazard of "corticosteroids alone" compared to "NOT corticosteroids alone". Authors need to clarify as title appears as though they compared single therapy to combined therapy.

Please see previous response.

(13) Supplemental tables with Fine and Gray + Cox are not necessary and are confusing to readers. Authors should provide justification why they used Cox and not competing risk as their primary analysis.

Please see our response to your relevant general comment above.

(14) There should be dedicated curves to show the risk of VT and AT for each agent. Ideally these would be stratified for the two age groups and for platelet count. Is the risk of VT in young individuals or older individuals above baseline starting after one year – on therapy, off therapy, etc.

As outlined above, exposures to ITP treatments were defined as time-varying exposures for each day of the follow-up period. As explained by Schultz *et al.* in the International Journal of Methods in Psychiatry Research (2002), “for a fixed categorical variable, the product limit method of

Kaplan Meier produces a survival curve for each group, defined by the levels of the covariate. However, for the case of a time-dependent categorical covariate the representation in the literature is not clear.” Some alternatives for time-dependent modelling have being suggested but they have their own important limitations. Therefore, it was not possible to illustrate the risk function of VT and AT from follow-up time data using the Kaplan Meier estimator stratified according to exposure or non-exposure to each treatment (sequential period of exposure for each patient). In contrast, such curves can be provided for groups depending on baseline categorical variables. As you requested, we have added curves according to age and sex subgroups (Supplementary material, Figures S2 and S3). However, these are non-adjusted analyses and have been previously assessed. Importantly, we have conducted stratified multivariable analyses by age subgroups.

Due to the nature of the database, which does not include laboratory test results, we were unable to assess the link between platelet counts and thrombosis occurrence. However, platelet counts are not correlated with thrombosis occurrence in patients with ITP (Le Guenno G *et al.*, Intern Med J. 2019). This has already been discussed in the limitations section of the manuscript.

Reviewer: 2

Comments to the Author

This manuscript analyses the effects of therapies and additional prothrombotic risk factors in the development of venous and arterial events in a large cohort of primary ITP patients from the national health database. We acknowledge that this evaluation may help to have a broader view of how possible therapeutic interventions may have an impact in vascular events.

We are grateful to the reviewer for their comments.

Although of interest, there are some limitations in the work, which limit the clinical implications of the findings. While we acknowledge that the detected associations may help enhance some of our understanding in this disorder, however drawbacks are the unclear design, definitions, and extraction of data.

Specific comments

1. Improvements in English grammar are necessary.

The manuscript has been reviewed by a medical writer of English mother tongue.

2. A recent paper (PMID: 31026663) by some of these authors has assessed the occurrence and impact of risk factors for arterial thrombosis (AT) and venous thrombosis (VT) in patients with primary ITP in France and Sweden. This submitted paper includes only French patients (including those who underwent splenectomy) who were admitted between 2009 and 2017 (previous paper from 2009-2015). In terms of risk factors for venous thrombosis (age, previous VT, cancer) results are similar in the two papers. As for AT, except for antiplatelet drugs, other risk factors (age,

male, previous AT) coincide with the previous one. I would recommend to focus much more in the present paper in the impact that therapeutic approaches may have in vascular events.

The previous study conducted in both France and Sweden aimed to compare the incidence rates of AT and VT in both countries and the prevalence and impact of baseline risk factors in adults with primary ITP. Indeed, the novelty of this work lies in the multivariable analysis including ITP treatments adopting a time-varying approach with a longer exposure period and consequently more patients exposed to TPO-RAs. However, we still believe that the precise assessment of other risk factors in this larger cohort is also valuable. Consequently, we have highlighted the innovative approach for assessing the association with ITP treatments (drugs and splenectomy) in the title in a similar way compared to the objective wording: “Risk factors of hospitalization for thrombosis in adults with primary immune thrombocytopenia, including disease specific treatments. A French nationwide cohort study”. The emphasis on treatments is already apparent throughout the manuscript.

3. Definitions. One critical aspect is to define how events are related to therapies. Authors indicate that a vascular event was related to rituximab drug if the anti-CD20 was received in the previous 6 months, and to IVIG if infused in the previous 30 days. It is not clear how they relate thrombotic events to corticosteroid and/or TPO-RA exposure (is it required that patients are receiving the medication when the vascular event is diagnosed?).

Firstly, as outlined in our response to the first reviewer, exposures to ITP drugs were time-varying variables. We have split the follow-up period into one-day intervals. For each patient, exposure to each ITP drug was assessed on a daily basis. AT or VT was related to a given exposure if the patient was exposed to the drug in question on a given day. In the case of rituximab, a patient was considered exposed for 6 months post-infusion (based on the mean duration of B-cell depletion) compared to 30 days post-infusion for IVIg (due to the mean duration of effect on platelet count), at all times following surgery in the case of splenectomy and for all days covered by a given dispensing schedule for corticosteroids/TPO-RAs (duration of exposure was calculated according to the number of units dispensed with a 7-day period of grace) given that there is no pharmacological argument for a sustained effect after drug withdrawal.

How did the authors record splenectomies that had been performed before 2009?

We included only patients with incident primary ITP after 2009, with a follow-up starting at ITP diagnosis. We assume that very few patients were splenectomised before 2009 for a different reason (mostly road traffic accidents, patients with secondary ITP such as lymphoma being excluded from this study). Consequently, we do not think that this is a significant source of bias.

It is not clear what long-term diagnosis is considered.

Long-term disease is a French health insurance term that refers to a chronic disease giving full reimbursement and is encoded by the patient's general practitioner (see Methods section). “Chronic” is used in the general sense for all diseases (six months) and not in terms of the ITP

definition. To avoid any confusion, we did not use the term “chronic” to explain “long-term disease” in the manuscript.

What was the minimum follow-up of patients from “diagnosis” or from the start of a specific therapy?

Patients were included up to June 2017 with follow-up continuing to December 2017 (see Methods section). Consequently, the minimum theoretical follow-up from diagnosis (unless death occurred earlier) was 6 months.

4. In most cases, IVIG were given in combination with corticosteroids, while in a significant number of patients TPO-RA were also administered with corticosteroids. However, in the Tables (except Table 4), the effect on vascular events is considered as if patients were on monotherapy.

Thank you for this comment. In the multivariable model, we included all the potential risk factors including ITP drugs to assess the association between each variable and hospitalisation for VT and AT, adjusted for all other covariables, in order to assess the specific effect of each treatment.

Regarding Table 4, despite attempting to assess a potential synergistic effect for the association between ITP drugs and the risk of thrombosis, given the paucity of events in each category, we have decided to delete this univariate exploratory analysis. Indeed, this analysis generated data that were difficult to transpose to clinical practice (see response to Reviewer #1).

5. If Rituximab is considered the reference for thrombotic risk, the characteristics of these patients should be included. Also, authors should define if patients require specific therapies in the 6 months following rituximab administration, whether they would consider that a rituximab related event, an event related to the other platelet increasing agent, or both. Tables 2 and 3 do not include rituximab related events as reference values.

Each treatment was considered as a time-varying variable, with each day as a unit. This means that exposure to all treatments was measured each day and each exposure to a given treatment was compared to patients who were not exposed to the said treatment. The outcome was measured during periods of exposure to each treatment. These risks are adjusted in line with all other daily exposures to all treatments in the multivariable model, allowing the weight to be estimated for each treatment. Rituximab is not a direct comparator (reference) but is used instead to assess the extent of indication bias due to disease activity. Moreover, we have added the following to the discussion section of the manuscript “Of note, patients exposed to rituximab also had similar baseline characteristics to those of unexposed patients (data not shown).”

6. It would be informative to describe the time of drug exposure to the thrombotic event, and the time from diagnosis to thrombosis. Also, to indicate how was the management of patients after the thrombotic event (discontinue specific therapies, etc.).

Thank you for this comment, requesting very interesting data for clinical practice. The time from diagnosis to the event is indicated in Figure 1. The time from treatment, or from each treatment to thrombosis, is quite difficult to represent in such a cohort given the vast heterogeneity in

treatment regimens (introduction and discontinuation of the same treatment, sequential treatments and treatment-free periods). Consequently, we used a time-varying model to assess the risks during day-to-day follow-up. The detailed description of events and the management thereof (changes in treatment doses, monitoring of platelet counts, etc.) require the use of clinical registries (ongoing studies).

7. In “Study population”, corticosteroids therapy is considered as 3 dispensing (?) during a 6-month period. The sentence is not clear; additionally, the dose of corticosteroids is relevant to imply a role in the prothrombotic state.

Thank you for this comment. Please see our response to similar comments made by Reviewer #1.

8. Tables 2 and 3. If one considers the number of events in patients having received IVIg (41:5415) =0.75%, and that of rituximab (25:2291)=1.1% (in the case of VT). If the definition of event is according to the 30-day and 6 months (respectively) after the therapy, the percentage of patients that develop VT after rituximab would be higher.

Firstly, rituximab and IVIg were not directly compared (see justification of this model above and also in our responses to Reviewer #1). Moreover, this calculation is based on the assumption of a linear risk throughout rituximab exposure.

9. The sum of patients exposed to the different therapies is not similar in tables 2 & 3.

Patients could experience both AT and VT. The number of patients exposed to ITP drugs differs in Tables 2 (VT) and 3 (AT) because the analyses were independent with different censor times. For example, a patient could be exposed to a drug after VT: this patient was censored at the time of VT and therefore post-VT treatments were not measured; however these treatments were considered in the AT analysis.

Minor comments

1. Abstract. I would suggest to include only information about HR for AT and VT related to therapeutic approaches.

The HR for ITP treatments including drugs and splenectomy is indicated in the abstract.

2. Introduction. “Also, safety signals of risk of thrombosis have been suggested with some ITP treatments: thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs), intravenous immunoglobulin (IVIg), corticosteroids and splenectomy”; please provide references. A few lines after this sentence, the authors indicate “Similarly, the association between the use of corticosteroids and intravenous immunoglobulin (IVIg) and the risk of VT and AT is unknown in the setting of patients with ITP”, which seems to be contradictory with the previous sentence.

Indeed. We have added these references (previously listed in the Discussion section only). We have reworded the sentences you identified as contradictory: “Safety signals highlighting the risk of thrombosis have also been suggested with some treatments indicated for the management of ITP: thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) (Ghanima *et al.* Hematologica. 2019),

intravenous immunoglobulin (IVIg) (Marie *et al.* Br J Dermatol 2006 ; Lidar *et al.* Immunol Res. 2018), corticosteroids (van Zaane *et al.* J Thromb Haemost. 2010 ; Johannesdottir *et al.* JAMA Int Med. 2013) and splenectomy (Mc Millan *et al.* Blood. 2004 ; Vianelli *et al.* Hematologica 2005 ; Boyle *et al.* Blood. 2013 ; Ruggeri *et al.* J Thromb Haemost. 2014 ; Thai *et al.* Medicine. 2016)”; “Similarly, the association between the use of corticosteroids / IVIg and the risk of VT and AT, has not been previously demonstrated in the specific setting of patients with ITP”.

3. Methods. Authors include as risk factor history of cancer in previous 5 years. In Table S5 a number of immunosuppressant drugs have been included (and it seems that not evaluated in the analysis), but no antineoplastic agents (which are known to increase the thrombotic risk) have been recorded.

Indeed, we did not consider risk estimation subgroups in cancer patients according to antineoplastic agents (intermediate variable) because this is not the purpose of this study.

With regard to immunosuppressants, they are used to treat ITP in very few patients in France and we have only included these drugs in the description of the FAITH cohort.

4. Methods. Authors indicate that “Exposure to drugs were identified using out-hospital dispensing data”. If patients received IVIG or any other therapies while being hospitalized, was it recorded?

Rituximab and IVIg are recorded. Please see detailed response to Reviewer #1, including correlation with the risk of bias.

5. Please confirm that no inform consent is required.

Yes. All data recorded for individuals in the national health database (the entire French population) are irreversibly anonymous and no consent is required.

6. Discussion. “Incidences of hospitalization for VT and AT were within the range previously estimated in other cohorts (about 5-times higher than in the general population for VT)”. This reviewer thinks that these data have not been compared to those of the general population.

This has been compared in previous studies (references 3, 4, 5, 6, 8 with HR ranging from 1.58 – Sarpatwari *et al.* to 5.50 – Yusuf *et al.*).

Reviewer: 3

Comments to the Author

In this study, Lafaurie *et al.* have looked at the potential risk factors of hospitalization for VT and AT in ITP patients including various ITP therapies using a cohort of more than 10.000 adult ITP patients from the French national database. Their main findings were that higher risk of hospitalization for VT was associated with splenectomy, TPO-RAs, steroids and IVIg, and for AT with splenectomy, TPO-RAs and IVIg.

This is an interesting epidemiological study with complex methodology; however, epidemiological studies could be prone to increased potential for exposure and confounding exposures making the interpretation of the results uncertain and difficult!

Main comments:

1- The outcome was the first hospitalization for VT or AT after ITP diagnosis. How was “hospitalization for VT/AT” defined? How was the diagnosis of VT in outpatients dealt with since most patients with VT do not require admission? Were patients diagnosed with VT in ER considered as outpatients or hospitalized?

First hospitalisations for VT and AT were identified using validated discharge diagnosis codes (see Methods section). VT diagnosed in ER was considered as an outpatient event if the patient had no subsequent hospitalisation. As regards the discussion about underestimation of overall VT, please see the Discussion section and our response to Reviewer #1.

2- Were there any ITP patients without ongoing treatment who were hospitalized for VT or AT? As proposed, untreated ITP patients may have less active disease, however, it is important to compare this group with those on various types of treatment.

Yes, and they were considered in the time-varying model that considered daily exposure to each treatment (or no treatment). Please see responses to Reviewers #1 and #2 for further discussion about this model.

3- In the statistical analysis section, it is stated that the presence of exposure to a given drug was assessed and compared to non-exposed patients each day of follow-up. Is the latter group those not exposed to treatment or those exposed to rituximab? Please explain.

Please see our response to the previous comment and to the comments made by Reviewers #1 and #2. Each treatment was considered as a time-varying variable, with each day as one unit. This means that the exposure to all treatments was measured each day and each exposure to a given treatment was compared to patients not exposed to this treatment. Rituximab is one of these treatments. The outcome was measured during periods of exposure to each treatment. These risks are adjusted in line with all other daily exposures to all treatments in the multivariable model, allowing the weight of each treatment to be estimated. Rituximab is not a direct comparator (reference) but is used instead to assess the extent of indication bias due to disease activity.

4- It was surprising that corticosteroids were associated with higher risk of VT than TPO-RAs, and that the risk of AT was almost similar with IVIg, TPO-RAs and splenectomy. However, the combination of corticosteroids and TPO-RAs was associated with the highest risk of both VT and AT. Any possible explanations? Synergistic effect?

Yes this was our hypothesis. However, given the paucity of events in each category, we have decided to delete this univariate exploratory analysis. Indeed, this analysis generated data difficult to transpose to clinical practice (see responses to Reviewers #1 and #2).

5- How was the risk of VT and AT with other immunomodulatory therapies which makes around 20% of treatments in this cohort?

As indicated, we chose to assess the association to variables with an *a priori* signal of the risk of thrombosis, which is not the case with these drugs. We opted for rituximab to assess the risk of indication bias because it is used in more severe patients with ITP than dapsone and danazol. Immunosuppressants are used in France as a last-line treatment representing a specific part of the population not representative of the entire population, and with few patients exposed. This would have generated less precise estimates compared to rituximab.

Minor issues:

1- There are some grammatical errors that need to be fixed.

The manuscript has been reviewed by a medical writer of English mother tongue.

Is it the therapy or the disease? Exploring the link between treatment for immune thrombocytopenia and thrombosis

Allyson M. Pishko

Department of Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

Commentary on: Lafaurie *et al.* Risk factors of hospitalisation for thrombosis in adults with primary immune thrombocytopenia, including disease-specific treatments. A French nationwide cohort study. *Br J Haematol.*

Patients with immune thrombocytopenia (ITP) have low platelet counts, which may increase bleeding risk, but they are not protected from thrombosis. Multiple studies suggest that the risk of thrombosis is higher in patients with ITP than in the general population.^{1–3} Prior work has described an increased incidence of venous thrombotic events in patients who underwent splenectomy for ITP.^{4,5} However, the contribution of ITP-directed therapies to the increased thrombotic risk seen in patients with ITP is largely unknown. In this issue of the British Journal of Haematology, Lafaurie *et al.* use a large French cohort of over 10 000 patients with ITP to assess the thrombotic risk associated with different treatments for ITP. The authors conclude that exposure to corticosteroids, thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RA), IV immunoglobulin (IVIG) and splenectomy was associated with an increased risk of hospitalisation for venous thrombosis (VT). All listed agents were also associated with an increased risk of arterial thrombosis (AT), except for corticosteroids. Rituximab was not associated with an increased risk of either AT or VT.⁶

Fortunately, there now exists a growing list of therapies for ITP. First-line treatment for adult patients with ITP is relatively straightforward, using steroids +/- IVIG.⁷ However, second-line treatment varies based on individual patient factors.⁷ Selecting a therapy necessitates shared decision making between patients and their providers, taking into consideration the patient's lifestyle, comorbidities and values.⁷ For example, a patient wanting to limit the need for chronic medications may choose to proceed with a splenectomy.⁵ In contrast, another patient may place a high value on decreasing infectious risk and favor a TPO-RA. The optimal strategy may change over time for an individual patient and, thus, needs to be continually re-assessed.

Lafaurie *et al.* seeks to address whether different therapies for ITP may contribute to thrombotic risk.⁶ Indeed, this would be an important component of the risk–benefit discussion between clinicians and patients when selecting a treatment strategy. Distinguishing the thrombotic risk of ITP-directed therapies from disease-related factors is not an easy task. First, there is a great deal of heterogeneity in the disease course among individual patients, ranging from patients with platelet counts consistently above $50 \times 10^9/l$ who never require treatment to patients with repeated week-long hospitalisations for refractory platelet counts of $<10 \times 10^9/l$. Clearly, the risk of VT differs in these patients, based on the known elevated VT risk from inpatient hospitalisation alone. Second, patients may have other co-existing autoimmune diseases known to increase thrombotic risk, such as antiphospholipid syndrome.⁸ Last, patients with ITP commonly have antiplatelet or anticoagulant therapy withheld during periods of moderate-severe thrombocytopenia or, in some instances, permanently discontinued.⁹ The lack of adequate primary or secondary prevention of VT/AT may play a role in the increased thrombotic events seen in ITP. Lafaurie *et al.* present a methodologically rigorous analysis of thrombotic risk that accounts for many confounding factors (e.g., age, comorbidities). However, because of the inherent limitations of retrospective work, other confounding variables may exist.

In Lafaurie *et al.*'s current study, different ITP-directed therapies were not directly compared. Without comparing strategies, which is difficult for many of the reasons previously outlined, my approach to selecting ITP-directed therapies is not necessarily changed by the findings of this study. There are many additional considerations that must be weighed (e.g., the efficacy of the treatment and the rapidity of response needed) in treatment selection. However, the study importantly highlights that haematologists must remain vigilant of the fact that patients with ITP are not protected from thrombosis. The authors report in this cohort of patients with ITP the 5-year risk of hospitalisation for VT

Correspondence: Allyson M. Pishko, Department of Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA.
E-mail: allyson.pishko@pennmedicine.upenn.edu

or AT was 3.2% (95% CI: 2.8–3.6%) and 7.3% (95% CI: 6.8–7.9) respectively. Clinicians should employ strategies to mitigate the thrombotic risk in patients with ITP. This includes only initiating ITP-directed therapy in patients with sufficiently high bleeding risk (generally platelets $<30 \times 10^9/l$). Additionally, antiplatelet or anticoagulants should generally not be withheld when there is an indication for primary or secondary AT/VT prophylaxis in patients with platelet counts stably above a $30\text{--}50 \times 10^9/l$ threshold.¹⁰ Exploring other strategies to reduce the risk of thrombosis in ITP is a priority for future research efforts.

Conflict of interest

AMP receives research funding from an educational grant from Sanofi Genzyme and Novo Nordisk.

References

1. Machin N, Ragni MV, Comer DM, Yabes JG. Prevalence and correlates of thrombosis in adults with immune thrombocytopenia: an NIS study. *Thromb Res*. 2018;**172**:80–5.
2. Langeberg WJ, Schoonen WM, Eisen M, Gamelin L, Stryker S. Thromboembolism in patients with immune thrombocytopenia (ITP): a meta-analysis of observational studies. *Int J Hematol*. 2016;**103**(6):655–64.
3. Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, Shukla A, Beach KJ, Newland AC, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica*. 2010;**95**(7):1167–75.
4. Severinsen MT, Engebjerg MC, Farkas DK, Jensen AO, Nørgaard M, Zhao S, 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):360–2.
5. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood*. 2018;**131**(11):1172–82.
6. Lafaure M, Maquet J, Baricault B, Ekstrand C, Fynbo C, Christiansen Linder M, et al. Risk factors of hospitalisation for thrombosis in adults with primary immune thrombocytopenia, including disease-specific treatments. A French nationwide cohort study. *Br J Haematol*. (in press)
7. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;**3**(23):3829–66. Erratum in: *Blood Adv*. 2020 Jan 28;**4**(2):252. PMID: 31794604; PMCID: PMC6963252.
8. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood*. 2011;**118**(17):4714–8.
9. Pishko AM, Misgav M, Cuker A, Cines DB, George JN, Vesely SK, et al. Management of antithrombotic therapy in adults with immune thrombocytopenia (ITP): a survey of ITP specialists and general hematologist-oncologists. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;**46**(1):24–30.
10. Balitsky A, Arnold D. The use of anticoagulation in patients with thrombocytopenia. *Hematologist*. 2019;**15**(3). <https://doi.org/10.1182/hem.V15.3.8503>.

Letters

RESEARCH LETTER

Risk of Immune Thrombocytopenia After Influenza Vaccine

Immune thrombocytopenia (ITP) has been reported after various vaccines, particularly influenza.¹ However, to our knowledge only 2 case-control studies have been conducted to assess this association, leading to contradictory results.^{2,3} We aimed to assess this risk in a nationwide setting in France.

Methods | We conducted a population-based cohort study in France, selecting in the National Health Database the patients aged 65 years or older (a population for which influenza vaccination is recommended and totally reimbursed) who had an incident diagnosis of primary

Supplemental content
ITP between July 2009 and June 2018 (FAITH cohort).⁴ Patients and date of ITP onset

were identified using a previously validated algorithm combining hospital discharge diagnoses, long-term disease diagnoses (recorded by general practitioners), and drug exposures (positive predictive value of 95.8%; 95% CI, 92.8%-98.8% for the identification of patients with ITP).⁵ Data on race and ethnicity were not collected or recorded in the database; in accordance with French law, collection of such information is prohibited. Data from January 1, 2009, through December 31, 2018, were included in the analyses. Exposure to influenza vaccine was identified using community pharmacy dispensing data. We used a self-controlled case series (SCCS) design resulting in the control of time-independent confounding factors (eMethods and eFigure, panel A, in the Supplement).⁶ This study was approved by the Institut des Données de Santé (Health Data Institute) and the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (French Data Protection Agency). According to French law, no informed patient consent is required for studies using data from the National Health Database.

The incidence of ITP within risk periods (6 weeks following each vaccination) was compared with the incidence of ITP within other time periods, excluding the 2 weeks prior to vaccination to avoid selective survival bias (healthy vaccinee effect). Incidence rate ratios adjusted for seasonality and age were calculated using a Poisson regression model. We also performed a case-crossover analysis (eMethods and eFigure, panel B, in the Supplement) and a case-control analysis with up to 2 controls per case from the general population matched for year of birth, sex, and geographical area of residency (eMethods in the Supplement). Sensitivity analyses were conducted with longer periods of risks (8 and 12 weeks). All analyses were performed using SAS, version 9.4 (SAS Institute Inc).

Results | We selected 4394 patients with incident primary ITP (88% identified with a hospital discharge diagnosis). Of these, 2333 (53.1%) were men, with a median age of 78 years (IQR,

71-84 years) (Table 1). In the SCCS, 3245 patients had received at least 1 dose of influenza vaccine, including 231 (7.1%) who were diagnosed as having ITP during one of the risk periods. The adjusted incident rate ratio was 0.91 (95% CI, 0.79-1.05) (Table 2). The odds ratio (OR) was 0.81 (95% CI, 0.61-1.08) in the case-crossover study and 0.85 (95% CI, 0.71-1.03) in the case-control study (4267 cases matched with 8337 controls). Sensitivity analyses resulted in similar results (Table 2).

Discussion | This cohort study found results similar to those of the French PGRx case-control study, which included 198 incident cases of ITP and 878 controls between 2008 and 2011 and adjusted for age and sex (OR, 0.9; 95% CI, 0.4-2.1 in the 2 months prior to the index date).³ Conversely, the Berlin Case-Control Surveillance Study (FAKOS), which included 169 cases of ITP and 1031 controls between 2000 and 2009, found increased risk of ITP following influenza vaccination (OR, 3.8; 95% CI, 1.5-9.1).² However, biases introduced by confounding variables (significant age difference between cases and controls) and memory (exposures recorded using a personal interview) cannot be ruled out.

This study has strengths and limitations. The main strength is its nationwide assessment with recent data, consisting of the largest cohort to date of ITP among patients aged 65 years or older with vaccine exposures. The SCCS is the reference design for vaccine safety assessment. Healthy vaccinee effect and seasonality were considered. Analyses performed with case-crossover and case-control designs as well as the sensitivity analyses gave consistent results, strengthening the findings.

Table 1. Characteristics of 4394 Patients in the Cohort Aged 65 Years or Older With Diagnosis of Incident Primary ITP

Characteristic	Finding
Age at index date, No. (%), y	
65-79	2590 (58.9)
≥80	1804 (41.1)
Median (IQR)	77.8 (71.3-83.8)
Men, No. (%)	2332 (53.1)
Women, No. (%)	2062 (46.9)
Severe ITP symptoms at diagnosis, No. (%) ^a	255 (5.8)
Gastrointestinal bleeding	158 (3.6)
Neurological bleeding	97 (2.2)
Median (IQR) follow-up, mo	47.5 (22.9-75.5)
Developed persistent or chronic ITP, No. (%) ^b	3305 (75.2)
Exposure to influenza vaccine, No. (%)	
During follow-up	3245 (73.9)
Before index date	2470 (56.2)
After index date	2859 (65.1)

Abbreviation: ITP, immune thrombocytopenia.

^a Gastrointestinal or intracranial bleeding.

^b Marker of active ITP 3 months after diagnosis (hospitalization or exposure to ITP drug 3 months after ITP diagnosis or long-term disease code).

Table 2. Association Between ITP and Influenza Vaccine

Period of interest	Self-controlled case series design			Case-crossover design				Case-control design		
	No. of patients		aIRR (95% CI) ^a	No. of patients			OR (95% CI)	No./total No. of cases or controls		OR (95% CI)
	Vaccinated during the study period	ITP during risk periods		Exposed before ITP	Exposed in case period/unexposed in control period	Unexposed in case period/exposed in control period		Vaccinated cases	Vaccinated controls	
Principal analyses										
6 wk	3245	231	0.91 (0.79-1.05)	2325	87	107	0.81 (0.61-1.08)	238/4267	519/8337	0.85 (0.71-1.03)
Sensitivity analyses										
8 wk	3245	332	1.00 (0.89-1.13)	2314	111	115	0.97 (0.74-1.25)	338/4262	688/8319	0.94 (0.79-1.11)
12 wk	3245	518	1.06 (0.96-1.18)	2286	126	139	0.91 (0.71-1.15)	518/4250	1013/8288	1.00 (0.87-1.16)

Abbreviations: aIRR, adjusted incident rate ratio; ITP, immune thrombocytopenia; OR, odds ratio.

^a Adjusted for seasonality (cutoff points: March 31, June 30, September 30, and December 31) and age (by periods of 5 years).

The main limitation was related to the use of a health care database. Patients with ITP were identified by means of an algorithm that used primarily hospital diagnosis codes, which led to the identification of the most severe ITPs. Patients with mild and transient thrombocytopenia were not included. Moreover, despite good positive predictive value of the algorithm to identify ITP and to date ITP onset, we cannot exclude the possibility that some patients were misclassified. Also, the index date might not correspond to the true ITP onset, which is always difficult to ascertain, even in clinical practice. In addition, we defined exposure to influenza vaccine with dispensing data that did not necessarily correspond to the exact date of vaccination. However, sensitivity analyses with longer periods led to similar results.

Overall, the results of this nationwide population-based study, which included more than 4000 patients with ITP and used 3 different designs, found no increased risk of ITP following influenza vaccine.

Margaux Lafaurie, PharmD

Maryse Lapeyre-Mestre, MD, PhD

Laurent Sailler, MD, PhD

Agnès Sommet, MD, PhD

Guillaume Moulis, MD, PhD

Author Affiliations: Department of Clinical Pharmacology, Toulouse University Hospital, Toulouse, France (Lafaurie, Lapeyre-Mestre, Sommet); CIC 1436, Team PEPSS (Pharmacologie en Population, Cohortes, Biobanques), INSERM, Toulouse University Hospital, Toulouse, France (Lafaurie, Lapeyre-Mestre, Sailler, Sommet, Moulis); Department of Internal Medicine, Toulouse University Hospital, Toulouse, France (Sailler, Moulis).

Accepted for Publication: December 24, 2021.

Published Online: February 21, 2022. doi:10.1001/jamainternmed.2021.8523

Corresponding Author: Margaux Lafaurie, PharmD, Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Toulouse University Hospital, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France (margaux.lafaurie@univ-tlse3.fr).

Author Contributions: Drs Lafaurie and Moulis had full access to all the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Concept and design: All authors.

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Lafaurie, Sommet, Moulis.

Drafting of the manuscript: Lafaurie, Sommet, Moulis.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: All authors.

Statistical analysis: Lafaurie.

Obtained funding: Moulis.

Administrative, technical, or material support: Sailler, Sommet, Moulis.

Supervision: Lapeyre-Mestre, Moulis.

Conflict of Interest Disclosures: Dr Moulis reported receiving grants from Amgen and Novartis to attend meetings; research grants from Amgen, CSL Behring, Grifols, Novartis, and Sanofi; personal fees from Amgen, Argencx, Grifols, Novartis, and Sobi; and serving on boards for Amgen, Argencx, Novartis, and Sobi outside the submitted work. No other disclosures were reported.

Trial Registration: ClinicalTrials.gov Identifier NCT03429660

1. Perricone C, Ceccarelli F, Neshor G, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: a review of reported cases. *Immunol Res*. 2014;60(2-3):226-235. doi:10.1007/s12026-014-8597-x
2. 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. doi:10.1007/s00228-011-1184-3
3. 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. doi:10.1182/blood-2012-05-431098
4. 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;124(22):3308-3315. doi:10.1182/blood-2014-05-578336
5. Mezaache S, Derumeaux H, Ferraro P, et al. Validation of an algorithm identifying incident primary immune thrombocytopenia in the French national health insurance database. *Eur J Haematol*. 2017;99(4):344-349. doi:10.1111/ejh.12926
6. Weldezelassie YG, Whitaker HJ, Farrington CP. Use of the self-controlled case-series method in vaccine safety studies: review and recommendations for best practice. *Epidemiol Infect*. 2011;139(12):1805-1817. doi:10.1017/S0950268811001531

Annexe VIII. *Peer-reviewing* de l'étude "Risk of immune thrombocytopenia after influenza vaccine", JAMA Internal Medicine et réponses des auteurs.

Editor of The JAMA Internal Medicine:

We have completed our review of your manuscript. We believe your manuscript may be of interest to the readers of JAMA Internal Medicine. However the JAMA reviewers have made suggestions, which would require revision of your manuscript. In revising your paper, we would like you to put the methodologic details into a methodologic appendix. This will enable the research letter to work while also having the detail for readers who want to know more about what you have done.

We thank the JAMA Internal Medicine Editor and the referees for their helpful suggestions for improving our manuscript. We have incorporated their suggestions in the revised version of the manuscript and we respond hereafter point by point to their comments. The authors' responses are in blue below.

We have detailed the method of the 3 different designs used in the eMethods in the Online Only Supplemental Material. Due to length restriction, we deleted details regarding the database and the selection of the study population. However, the details have been published elsewhere and we provided the references.

JAMA Reviewer Comments:

Reviewer #1 (Remarks to the Author):

Summary

Lafaurie and colleagues analyzed the French National Health Database that prospectively record individual data, anonymized and linked diseases, vaccine and medication databases among other for all French citizens since 2009, to test the hypothesis that receipt of influenza vaccine was associated with immune thrombocytopenia (ITP) in the six weeks after vaccine administration. The target cohort were those over 65 years since they are recommended to receive influenza vaccine which is free. ITP cases in this age cohort were identified exclusively by ICD-10 code D69.3 [immune thrombocytopenic purpura] as one "primary hospital discharge diagnosis" or a "long-term disease diagnosis of ITP." Exposure to influenza vaccine was ascertained from pharmacy dispensing databases.

The association of influenza vaccine administration with ITP was evaluated by three approaches: a self-controlled case series [SCCS] design, a case-crossover [CCO] analysis and a case-control analysis using two controls per case from the general population matched for year of birth,

gender and department of residency [presumably analogous to states or provinces in other countries].

In the primary SCCS study, the incidence of ITP during the six weeks after immunization was compared to the risk of ITP during other (control) time periods. Sensitivity analyses were conducted with longer, eight and 12-week periods of risk.

The CCO study design compared the frequency of influenza vaccine exposure during the case period, selected as the six weeks before ITP diagnosis, compared to the frequency of immunization during a six-week control period one year before ITP diagnosis. For the case control study, the frequency of influenza immunization during the six-weeks before the ITP diagnosis data was compared between the cases and two matching controls per case.

Results: none of the three designs demonstrated as increased risk of ITP with influenza administration six weeks previously compared to the control period.

Comments to the Authors

1. This is a robust study in using an administrative database including the entire French population over 65 years over a nine-year period.

We thank the referee for the appreciation.

However, some points of clarification are required.

a. Please clarify more clearly that the study only included persons with ITP on hospital discharge, i.e not including cases of ITP in outpatients or doctor offices.

Patients and date of ITP onset were identified using a validated algorithm combining hospital discharge diagnosis, long-term disease diagnosis recorded by general practitioners (see below point b) and drug exposures. The selection process of the study population is fully detailed in Moulis *et al.* Blood. 2014 as well as in Mezaache *et al.* Eur J Hematol. 2017. Indeed, most patients (88%) in this cohort were identified using hospital discharge diagnosis. We have added this information in the Results section “We selected 4,394 patients with incident primary ITP (% identified with a hospital discharge diagnosis)”. We have also emphasized in the Discussion of the Letter that “Patients with mild and transient thrombocytopenia were not included”.

b. Please clarify what “long-term disease diagnosis of ITP” included: for example, did this require ITP as an outpatient diagnosis for a specific period of time?

Long-term disease is recorded by general practitioners in case of disease with predictable care needs for at least six months; this provides full reimbursement of health expenditures related to the given disease for the patient. They are also encoded using ICD-10. In our cohort, most

patients were first identified using hospital discharge diagnosis (see above point a). Those identified using long-term disease only correspond to outpatients needing care for ITP.

2. The design is also robust in using three approaches plus eight and 12 weeks sensitivity analyses.

We thank the referee for the appreciation.

3. The study's principal limitation pertains to the definition of ITP in index cases after influenza immunization and the method used for their identification. It appears that ITP cases were either a primary discharge diagnosis in hospitalized patients or a diagnosis of prolonged ITP in a long-term disease database. Intuitively, such index cases likely represent the most extreme severe cases of ITP, perhaps with bleeding necessitating hospitalization as part of management. By definition, this definition missed all cases occurring transiently in the outpatient setting including perhaps those severe enough to require glucocorticoid therapy to avoid hospitalization.

We fully agree with the Referee. We have underlined this point in the limitations: "The main limitation was related to the use of a healthcare database. Patients with ITP were identified using an algorithm that used hospital diagnosis codes mostly, leading to the identification of the most severe ITPs. Patients with mild and transient thrombocytopenia were not included."

Although ICD-9 code 69.3 specifies immune thrombocytopenia, it is unclear what diagnostic testing supported the adjective "immune" thrombocytopenia in the 3,245 index cases. If unclear, it might be appropriate to omit the term immune from the title. Thus, perhaps a more appropriate and correct title would be "Risk of thrombocytopenia requiring hospitalization following influenza immunization".

We developed an algorithm dedicated to identify specifically immune thrombocytopenia, with an excellent predictive positive value (95.8%; 95% CI: 92.8-98.8). The possibility of few misclassifications is now discussed in the limitations: "Despite good positive predictive value of the algorithm to identify ITP and to date ITP onset, we cannot exclude misclassification for some patients [...]". Conversely, the algorithm is not dedicated to identify "thrombocytopenia", that's why we believe it is important, and correct, to keep the term of ITP in the title.

Reviewer #2 (Remarks to the Author):

This is an important study for vaccine safety, but it isn't particularly newsworthy at this moment. ITP has been linked to a number of vaccines, including influenza vaccines, but I don't understand why this report is so important at this moment that it should be published as an abbreviated

research letter. It can be improved by expansion of methods and discussion as a full research article. I feel that publishing as a research letter gives the methods and discussion short shrift.

We think that assessing the risk of vaccine-induced ITP is an important issue in the current context of mistrust in vaccination, growing worldwide since the start of the global vaccination programs against SARS-CoV-2 infection. Indeed, as you highlighted, ITP cases have been published with almost all marketed vaccines in the world (Perricone *et al. Immunol Res.* 2014). However, at population scale, an increased risk has only been demonstrated with the MMR vaccine. The risk of ITP following influenza vaccine is highly debated. To date, only two case-control studies have been conducted, with contradictory results: in the Berlin Case-Control Surveillance Study (Garbe *et al. Eur J Clin Pharmacol.* 2012), an increased risk has been found (odds ratio - OR: 3.8 [95% confidence interval - CI: 1.5- 9.1]. Conversely, the French PGRx study (Grimaldi *et al. Blood.* 2012) suggested no increased risk of ITP (OR: 0.9; 95% CI: 0.4-2.1). These studies were limited by the number of ITP patients included (169 and 198, respectively) and other limitations. That's why it is important to ascertain whether there is an excess risk of ITP following influenza vaccine at the population level.

The Editor suggested that we keep the Letter format and expand the full Methods of the 3 study designs in the Online Supplemental Materials, what we did.

AUTEUR : Margaux LAFAURIE

TITRE : RISQUES MEDICAMENTEUX ET PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE PRIMAIRE DE L'ADULTE : APPROCHE PHARMACOEPIDEMIOLOGIQUE DE TROIS PROBLEMATIQUES.

DIRECTEURS de THESE : Dr Guillaume MOULIS, Pr Agnès SOMMET

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse, le 23 mai 2022.

RESUME : Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est une maladie auto-immune rare avec un risque de saignement spontané, mais aussi de thrombose dont la prise en charge est particulièrement difficile. Le traitement de première intention repose sur les corticoïdes, plus ou moins les immunoglobulines intraveineuses (IgIV). Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (AR-TPO ; eltrombopag et romiplostim) sont les médicaments privilégiés en deuxième ligne. Nous avons sélectionné trois questions pharmacoépidémiologiques pour mieux comprendre la maladie et sa prise en charge. Dès les études précliniques, un risque de survenue de cataracte associé à l'exposition à l'eltrombopag a été évoqué, alors que le risque est inconnu chez les patients en vie réelle. Les AR-TPO ainsi que les corticoïdes et les IgIV sont suspectés d'augmenter le risque de thrombose, ce qui n'a pas été mesuré en vie réelle et ajusté sur les autres facteurs de risque. Enfin, à l'instar d'autres maladies auto-immunes, le risque de PTI après une vaccination est débattu, notamment après le vaccin contre la grippe. Nos travaux de thèse avaient pour objectif de répondre à ces trois questions importantes pour la pratique clinique.

Nous avons utilisé une approche pharmacoépidémiologique basée sur la cohorte FAITH (NCT03429660) incluant tous les patients adultes présentant un PTI primaire incident depuis 2009 (n=9885), construite sur la base du Système des Données de Santé (SNDS) ; trois études ont été menées avec des méthodes spécifiques pour chacune des questions.

Dans une étude cas-témoins nichée, nous n'avons trouvé aucune association entre l'exposition à l'eltrombopag et la survenue d'une chirurgie de cataracte après ajustement sur les facteurs de risque de cataracte tels que le diabète et l'exposition aux corticostéroïdes (Lafaurie *et al.*, *Br J Haematol*, 2020). L'exposition aux AR-TPO était associée à la survenue d'hospitalisation pour thrombose veineuse et artérielle après ajustement pour les facteurs de risque individuels et les autres traitements prothrombotiques du PTI (corticoïdes, IgIV et splénectomie) dans une étude de cohorte utilisant des expositions variables dans le temps (Lafaurie *et al.* *Br J Haematol*, 2021). En utilisant des méthodes autocontrôlées (*self-controlled case series et case crossover*) et une méthode cas-témoins (témoins issus de la population générale), nous n'avons pas trouvé d'association entre la vaccination contre la grippe et la survenue du PTI (Lafaurie *et al.*, *JAMA Intern Med*, 2022).

Ainsi, ces travaux de thèse ont fourni des résultats importants pour la pratique clinique sur des questions controversées.

MOTS-CLEFS : Pharmacoépidémiologie, Purpura thrombopénique immunologique, Système National des Données de Santé, Agonistes des récepteurs à la thrombopoïétine, Thromboses, Vaccination antigrippale

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : PHARMACOLOGIE

INTITULE ET ADRESSE DU LABORATOIRE : CIC1436, Equipe PEPSS (Pharmacologie En Populations, cohorteS et biobanqueS), CHU de Toulouse, INSERM ; CHU Purpan, hôpital Pierre-Paul Riquet, place du Dr Baylac, TSA 40031, 31059 Toulouse cedex 9.