

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2018

THESE 2018/TOU3/2057

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Obtenu après soutenance du

**Mémoire**

du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE HOSPITALIERE

Présentée et soutenue publiquement

par

**Margaux LAFAURIE**

**Risque de Purpura Thrombopénique Immunologique post-vaccinal  
dans la population pédiatrique :  
case cross-over et self-controlled case series.  
Etude populationnelle en France.**

Le 05 octobre 2018

**Directeurs de thèse** : Docteur Guillaume MOULIS

Professeur Agnès SOMMET

**JURY :**

Président : Professeur Anne ROUSSIN

1er assesseur : Docteur Guillaume MOULIS

2ème assesseur : Professeur Agnès SOMMET

3ème assesseur : Docteur Jean-Baptiste WOILLARD

4ème assesseur : Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE

5ème assesseur : Docteur Haleh BAGHERI

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier**  
**au 08 janvier 2018**

**Professeurs Emérites**

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

**Professeurs des Universités**

<b>Hospitalo-Universitaires</b>		<b>Universitaires</b>	
Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BARRE A.	Biologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
M. FAVRE G.	Biochimie	Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme GANDIA P.	Pharmacologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
M. PARINI A.	Physiologie	Mme COUDERC B.	Biochimie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie	M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique	M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
M. VALENTIN A.	Parasitologie	Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
		Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
		M. SALLES B.	Toxicologie
		M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme JULLIARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie	Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. OLICHON A.	Biochimie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

## REMERCIEMENTS

### **À la présidente du jury**

*À Madame le Professeur Anne Roussin, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier*

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse, soyez assurée de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

### **Aux membres du jury**

*À Monsieur le Docteur Jean-Baptiste Woilard, Maître de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier*

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre du jury. Je vous prie de trouver ici l'expression de mon respect le plus sincère.

*À Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre, Maître de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier*

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Je tiens également à vous témoigner toute ma gratitude pour vos précieux conseils, votre expertise ainsi que pour tout ce que vous m'avez appris au cours de ma formation en pharmaco-épidémiologie.

*À Madame le Docteur Haleh Bagheri, Praticien Hospitalier*

Je vous suis reconnaissante de participer à l'évaluation de ce travail de thèse. Je vous remercie également pour votre accueil et votre apprentissage au sein du CRPV pendant mon internat. Je suis ravie que cette aventure se poursuive.

### **Aux directeurs de thèse**

*À Madame le Professeur Agnès Sommet, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier*

Je te remercie sincèrement de m'avoir encadrée tout au long de ce travail. Ton esprit critique et ta rigueur scientifique m'ont beaucoup apporté. Encore merci pour ton écoute et tes conseils.

*À Monsieur le Docteur Guillaume Moulis, Maître de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier*

Je tiens ici à te témoigner ma profonde gratitude pour ton encadrement, ton soutien et ta confiance dans mon travail. Un immense merci pour tes multiples conseils, suggestions et corrections. Ton savoir clinique, ta maîtrise de la pharmaco-épidémiologie et ta rigueur scientifique m'ont permis d'apprendre énormément.

### **Aux membres du service de Pharmacologie Médicale et Clinique du CHU de Toulouse**

*À Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier*

Je vous remercie de m'accueillir depuis plus de trois ans dans votre service et de partager votre passion pour la pharmacologie. Je vous suis très reconnaissante pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises.

*À Bérangère Baricault,*

Un grand merci pour tout le travail préliminaire que tu as effectué pour me permettre de réaliser cette étude dans de bonnes conditions ainsi que pour tes nombreux et précieux conseils.

*À Mélanie Araujo,*

Merci pour tes macros, tes conseils et ton soutien.

*À tous les membres du service de pharmacologie, je suis ravie de travailler avec chacun d'entre vous.*

**À toutes les équipes, les préparateurs et les pharmaciens avec qui j'ai eu le plaisir de travailler pendant mon internat, de Limoges à Toulouse.**

## **À ma famille**

### ***À mes parents Jean-Robert et Marie-Claude,***

Je ne vous remercierai jamais assez pour votre soutien infaillible, votre présence rassurante, vos encouragements, votre confiance, votre écoute précieuse et surtout pour tout l'amour que vous me donnez depuis toujours. Vous m'avez transmis votre force, vos convictions et vos valeurs. Je suis là aujourd'hui grâce à vous, vous avez toujours tout fait pour que Pauline et moi soyons épanouies. Vous êtes des parents merveilleux. Je vous aime.

### ***À ma sœur Pauline,***

J'ai une chance incroyable d'avoir une sœur comme toi, ma Popo. Un simple merci ne peut suffire pour te remercier pour tout ce que tu m'as apporté et ce qu'on a partagé ensemble. Notre complicité m'est immensément précieuse. Ta force de conviction et ton enthousiasme à toute épreuve sont une source d'inspiration pour moi. Cette semaine de vacances ensemble signifiait beaucoup pour moi. Je serai toujours là pour toi. Avec tout mon amour.

### ***À Alex,***

Pour tout le bonheur et la joie que tu m'apportes au quotidien. Ton soutien indéfectible et ton écoute attentive ainsi que toutes nos longues discussions me permettent chaque jour d'avancer. Pour tout ce que nous avons vécu, ce que nous vivons et ce que nous vivrons ensemble. Je t'aime.

### ***À ma grand-mère, Maminette,***

Pour tout l'amour que tu nous as donné et que tu nous donnes encore à Pauline et à moi. Pour toutes ces vacances où l'on ne s'ennuyait jamais avec toi mais aussi avec Gaby et Giselle. Pour ce caractère bien trempé que tu nous as transmis.

### ***À ma grand-mère, Mamie Andrée,***

J'aurai tant aimé que tu sois à nos côtés plus longtemps. La vie en a décidé autrement. J'espère que d'où tu es, tu es fière de nous.

### ***À mon cousin Hugo,***

Pour tous les moments mémorables que nous avons passés ensemble de notre enfance aux vacances dans les Landes. Pour ton affection, ta joie de vivre, ton énergie et ton humour. J'espère sincèrement que ta nouvelle vie bordelaise te rendra heureux et nous permettra de nous voir plus souvent.

### ***À mes cousins Cyprien et Julie***

Pour tous les excellents moments que nous avons passés ensemble. Il nous faut absolument organiser cette cousinade, nous avons tant de choses à nous raconter. Sachez que je pense fort à vous et vous soutiens.

### ***À mon oncle Gérard et ma tante Nady,***

Pour votre gentillesse et votre accueil dans les Landes durant ces vacances qui me permettaient de repartir pleine d'énergie pour une nouvelle année. Sachez que je vous soutiens dans cette épreuve difficile. J'aimerais tant vous voir plus souvent.

### ***À tous les membres de ma famille que je n'ai pas cités ici.***

## **À mes amis,**

### **Rencontrés en terre bordelaise,**

### ***À mon plus vieil ami, Guigui***

Pour ces centaines d'heures passées sur les courts de tennis à tout donner pour ne surtout pas perdre contre l'autre, à rire, à se chambrer, à papoter. J'étais tellement heureuse d'être à tes côtés pour ton mariage avec Cata. Que dure l'amitié Verdon – Lafaurie !

***À Mag,***

Un immense merci pour tout. Depuis notre rencontre, tu as toujours été à mes côtés. Pour nos fous rires incessants, nos conversations interminables, nos sorties mémorables, nos vacances inoubliables dans les Landes et ailleurs. Bien sûr, j'aimerais que nous puissions nous voir plus souvent. Je sais que tu es épanouie avec Pierre dans le Nord et j'en suis heureuse. A l'infini et au-delà.

Je tiens ici à remercier tous les membres de ta famille qui m'ont accueilli pour toutes ces vacances que je n'oublierai jamais. J'ai une pensée émue pour Babeth qui me manque mais également à Nono, Sims et Cak.

***Aux Mimos, Céline, Caro, Flo et DD***

Pour tous les très bons moments que j'ai passé avec vous. Pour cette amitié qui dure malgré nos chemins de vie différents. Continuons nos réunions annuelles qui sont si agréables.

J'en profite ici pour avoir une pensée pour Valou.

***À Anne-Laure,***

Merci de m'avoir trébuché partout, de tout ce temps qu'on a passé ensemble, de m'avoir tant fait rire en toutes circonstances. Tu as été comme une grande sœur pour moi. Je n'ai jamais autant aimé jouer au tennis qu'à tes côtés. À Sylvain pour tes conseils avisés et ces soirées endiablées. À Nils et ses bouclettes blondes, tu es si chou.

***À tous ceux avec qui j'ai partagé l'aventure de la N4, Popo, Anne-Laure, Sylvie, Fab, Soso, Léan, Coco, Véronika ainsi que nos fidèles supporters,***

Jouer au tennis, voyager à travers la France avec vous a été un immense plaisir ! Je suis nostalgique de cette période incroyable.

***À mes colocs bordelais Oihana et Mathieu,***

Merci encore mille fois de m'avoir soutenue quand je bossais dur pour mon concours. Ces deux années de colocation ont été incroyables. A Mathieu, merci pour ta bonne humeur quotidienne, tes petites blagues qui me manquent. A Oihana pour ces centaines d'heures passées à refaire le monde en riant. Merci encore pour ton soutien. Promis, je viens au Pays Basque rapidement pour vous voir ton petit bout, Jean et toi. Je suis heureuse pour toi. À notre « quatrième coloc », Quentin pour ta gentillesse, ta bonne humeur. Nos repas Top Chef du lundi soir me manquent.

***À Caro,***

Malgré la distance, je ne raterai sous aucun prétexte nos petites retrouvailles bordelaises. Merci pour ta spontanéité, ton enthousiasme, ton sens de la fête (promis l'année prochaine, on se refait Mont de Marsan), ton rire que j'adore et ton amitié. Je suis touchée que tu sois là aujourd'hui.

***À Camille,***

Je crois qu'il va falloir urgemment que je vienne te voir à Brest et que tu descendes à Toulouse, cela fait bien trop longtemps que nous ne nous sommes pas vues. Ta douceur et ton affection me manquent.

***À Antoine,***

Je suis venue à Limoges sur tes conseils, je ne t'en remercierai jamais assez. De la fac de Bordeaux au bureau de l'amour limougeaud, ton humour inimitable a rendu toutes les situations agréables. Je suis de tout cœur avec toi pour tes nouvelles études.

***Aux Camilles, à Fabio, à Romain, à Mike, à Seb et Clément,***

Je n'ai que des bons souvenirs à vos côtés malgré les quelques points de vie que j'y ai laissés. Pour ces folles années bordelaises avec vous tous. Je vous remercie sincèrement d'être là aujourd'hui avec moi, ça me touche.

## **Rencontrés en terre limougeaude,**

### ***À Céline, Eve-Marie et Marine,***

Votre amitié depuis bientôt 5 ans m'est précieuse. Il est impossible de résumer nos aventures et ce que vous m'avez apporté en quelques lignes mais sachez que vous avez illuminées mes années d'internat : Marine et nos discussions basilic et ambrée, nos voyages tennistiques et tes larmes de rire à joke de papa et blanc manger coco. Céline, pour ton apprentissage du French Cancan, ta tête sur mon épaule à chaque fin de soirée et tes célinades. Eve-Marie, pour ton déhanché incroyable, tes meilleurs blagues de l'année et tes conseils stylistiques. A notre autosuffisance, nos vasco, nos discussions, nos voyages, nos rires, notre folie. Bien sûr, votre départ de Toulouse a été difficile pour moi mais je suis heureuse à chaque fois que je vous retrouve #coeurcoeurlove.

### ***À Justine,***

Je ne crois pas connaître meilleur orateur que toi. Pour toutes les histoires incroyables que tu nous as si bien racontées, pour cette bonne humeur qui ne te quitte jamais, ton enthousiasme et ton amitié. Sache que je suis enchantée que l'on puisse se voir plus fréquemment sur Toulouse.

### ***À Maman Nathalie,***

Quelle belle rencontre ! De mes premiers jours en tant que bébé interne à mes visites du dimanche à Limoges, merci pour ton soutien, ton écoute, tes conseils, de rire à mes blagues et ta danse légendaire. C'est toujours un plaisir de passer du temps avec toi. J'admire votre parcours et votre force avec Xavier. À bébé chat, ton rire d'enfant et ta bouille me font fondre.

### ***À Bijou,***

Je ne pouvais pas débiter mieux mon internat que dans le bureau de l'amouuuuur avec Antoine et toi. 5 ans que tu me fais mourir de rire. Merci pour ta débilité, ton hyperactivité, ton bon vin mais surtout ton amitié précieuse.

### ***À Pierre,***

Pieeeeeeeeeeeeeerrrrrrrrreeee, tu es un génie, un grand cuistot, un hôte parfait, un petit Heinrich, un grand sportif. Que de bons moments passés avec toi entre Limoges, Toulouse et l'île de réééé.

## **Rencontrés en terre toulousaine,**

### ***À Margaux,***

Beybeyyyyyy, un grand merci pour tes clefs plantées dans la main, ton corset, ta pseudo-phlébite, ton beefsteak, ton rire, tes histoires rocambolesques et tout ce qui te rend absolument unique en ton genre. J'ai passé un été délicieux avec mes colocataires et amis du airbnb de Saint-Cyprien.

### ***À Tata Laura,***

Travailler un an et demi avec toi a été un réel plaisir. Merci encore de m'avoir sauvée la mise plus d'une fois. Ton enthousiasme sans limite, ta bonne humeur, ta gentillesse ont rendu mes journées et soirées toulousaines fort agréables. Promis, cette année je t'apprends à daber.

### ***À Charlotte,***

Je ris encore en repensant à cette soirée autour de la table au week-end ski, à la nocturne de Victor Hugo et surtout à notre incroyable retour Nantes-Toulouse. Merci pour tes histoires de cassos pires que les miennes (si, j'insiste), ta diva attitude, tes débriefing, ton sens de la répartie et de l'humour que j'apprécie tant.

### ***À Chloé et Caro,***

Pour tous les bons moments passés avec vous à l'internat, à Saint-Cyp et surtout lors de cette coupe du monde magique au café de Toulouse. Je sais, je vous dois toujours un calendrier !

***À tous mes cointernes et copains toulousains*** MCCM, Justine, Guigui, Ann-Lise, Marie, Anja, Quentin, Marion, Clémence, Jeanne, Adrien, Elina, Soso, Lulu, Aina, Loic, Féfel. J'ai passé d'excellents moments à vos côtés.

***À ceux que je n'ai pas cités ici et que je suis désolée d'avoir oubliés.***

## SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES.....	11
LISTE DES TABLEAUX .....	12
LISTE DES ABREVIATIONS .....	13
INTRODUCTION .....	14
I. Contexte .....	15
A. Le Purpura Thrombopénique Immunologique.....	15
1. Définition.....	15
2. Epidémiologie.....	15
3. Evolution.....	15
4. Physiopathologie.....	16
B. Rôle de la vaccination dans la survenue d'un Purpura Thrombopénique Immunologique.....	18
1. Physiopathologie.....	18
2. Revue de la littérature.....	19
II. Question de recherche et objectifs.....	22
III. Méthodes .....	22
A. Sources de données .....	22
B. Population de l'étude .....	23
C. Variables d'exposition .....	26
1. Définition de l'exposition vaccinale .....	26
2. Définition de l'exposition aux autres médicaments inducteurs de Purpura Thrombopénique Immunologique .....	27
D. Méthodes d'analyse .....	28
1. Analyses descriptives.....	28
2. Analyses comparatives.....	29
E. Analyse statistique .....	33
F. Aspects réglementaires .....	34
IV. Résultats.....	34
A. Analyse descriptive.....	34
1. Population de l'étude .....	34
2. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude.....	36
3. Incidence du PTI .....	36
4. Exposition vaccinale .....	38
5. Exposition incidente aux autres médicaments inducteurs du PTI .....	38

B.	Analyses comparatives .....	39
1.	Analyses principales .....	39
2.	Analyses de sensibilité.....	41
3.	Nombre de cas chronologiquement compatibles avec la vaccination.....	44
V.	Discussion .....	44
A.	Résumé des résultats .....	44
B.	Comparaison des résultats aux connaissances actuelles .....	44
1.	Caractéristiques des patients .....	44
2.	Analyses comparatives .....	44
C.	Forces de l'étude .....	46
D.	Limites de l'étude .....	48
E.	Perspectives.....	49
VI.	Conclusion .....	50
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	51
	RESUME .....	54
	ABSTRACT .....	57

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution du Purpura Thrombopénique Immunologique. ....	16
Figure 2 : Calendrier vaccinal en France dans la période d'étude (2009-2015).....	26
Figure 3 : Schéma d'étude du <i>case cross-over</i> utilisée dans ce travail. ....	30
Figure 4 : Schéma de l'étude en <i>self-controlled case series</i> utilisée dans ce travail. ....	32
Figure 5 : Diagramme de flux représentant les étapes de sélection des patients de la population de l'étude.....	35
Figure 6 : Incidence saisonnière du PTI primaire chez les patients âgés de moins de 18 ans au cours de la période d'étude (2009-2015). ....	37
Figure 7 : Incidence par tranche d'âge du PTI primaire chez les patients âgés de moins de 18 ans au cours de la période d'étude (2009-2015).....	37

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Etudes comparatives publiées évaluant l'association entre les expositions vaccinales et la survenue de Purpura Thrombopénique Immunologique dans la population pédiatrique. ....	21
Tableau 2 : Codes D69 de la classification internationale des maladies, version 10 (CIM-10). ....	23
Tableau 3 : Médicaments utilisés dans le traitement des patients atteints de Purpura Thrombopénique Immunologique selon la classification Anatomique Thérapeutique et Chimique (ATC). ....	24
Tableau 4 : Causes de Purpura Thrombopénique Immunologique secondaire selon la classification internationale des maladies, version 10 (CIM-10). ....	25
Tableau 5 : Vaccins commercialisés, remboursés et recommandés en France durant la période d'étude (2009-2015). ....	27
Tableau 6 : Médicaments inducteurs de Purpura Thrombopénique Immunologique hors vaccins selon la classification Anatomique Thérapeutique et Chimique (ATC). ....	28
Tableau 7 : Symptômes hémorragiques majeurs selon la classification internationale des maladies, version 10 (CIM-10). ....	29
Tableau 8 : Caractéristiques des patients inclus dans la population de l'étude. ....	36
Tableau 9 : Exposition vaccinale dans la population d'étude. ....	38
Tableau 10 : Exposition incidente aux autres médicaments inducteurs de PTI dans la population d'étude. ....	39
Tableau 11 : Association entre chaque type de vaccin et la thrombopénie immunologique (PTI). Analyses en <i>case cross-over</i> et <i>self-controlled case series</i> (analyses principales). ....	40
Tableau 12 : Association entre chaque type de vaccin en excluant les vaccinations concomitantes et la thrombopénie immunologique (PTI). Analyses en <i>case cross-over</i> et <i>self-controlled case series</i> (analyses principales). ....	41
Tableau 13 : Association entre chaque type de vaccination et la thrombopénie immunologique (PTI). Analyses en <i>case cross-over</i> (analyses de sensibilité). ....	42
Tableau 14 : Association entre chaque type de vaccination et la thrombopénie immunologique (PTI). Analyses en <i>self-controlled case series</i> (analyses de sensibilité). ....	43

## LISTE DES ABREVIATIONS

ALD : Affection Longue Durée

ATC : Classification Anatomique Thérapeutique et Chimique

BNPV : Banque Nationale de PharmacoVigilance

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CDC : *Center for Disease Control and Prevention*

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CIP : Code Identifiant de Présentation

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, version 10

CPRD : *Clinical Practice Research Datalink*

DTP : Diphtérie Tétanos Poliomyélite

DTP-Ca-Hib-VHB : Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite-Coqueluche acellulaire-*Haemophilus influenzae b*-virus de l'Hépatite B

EGB : Echantillon Généraliste des Bénéficiaires

EVALITIS : Etude de Validation de l'ALgorithme d'Identification des Thrombopénies Immunologiques dans le SNIIR-AM

EphMRA : *European Pharmaceutical Market Research Association*

FDA : *Food and Drug Administration*

GHS : Groupe Homogène de Séjour

GPRD : *General Practice Research Database*

IC : Intervalle de Confiance

IRR : *Incident Rate Ratio* (Rapport d'incidence relative)

OR : *Odds Ratio* (rapport de côtes)

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PTI : Purpura Thrombopénique Immunologique

ROR : Rougeole Oreillons Rubéole

SNDS : Système National des Données de Santé

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

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

## INTRODUCTION

Bien que le public et les professionnels de santé restent majoritairement favorables aux vaccinations, la couverture vaccinale en France demeure insuffisante pour permettre le contrôle, voire l'élimination de certaines maladies. Cette insuffisance s'accroît avec l'âge et apparaît plus marquée pour certains vaccins (hépatite B, méningocoque C, papillomavirus humain chez les jeunes filles, rougeole, oreillons et rubéole). La recrudescence récente de certaines maladies telle que la rougeole et la méningite, dont les séquelles peuvent être lourdes voire mortelles, a conduit le ministère de la Santé à faire de l'amélioration de la couverture vaccinale une priorité de santé publique pour la France en 2018. L'obligation vaccinale a ainsi été étendue de trois à onze vaccinations (diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, *Haemophilus influenzae* de type b, hépatite B, rougeole, oreillons, rubéole, méningocoque c et pneumocoque) en janvier 2018.

Cependant, la réticence d'une partie de la population envers les vaccins persiste et prend actuellement de l'ampleur notamment sur les réseaux sociaux et à travers les groupes d'influence. Le frein majeur à la vaccination reste la peur de la survenue d'effets indésirables, et essentiellement l'apparition de maladies auto-immunes. Cette crainte a notamment été renforcée à la suite de la suspicion du lien entre sclérose en plaque et vaccination contre l'hépatite B au cours de la vaste campagne de vaccination en 1994.

Ce risque est d'autant moins accepté par la société lorsqu'il concerne la population pédiatrique, principale cible de la vaccination, notamment chez les patients âgés de moins de 2 ans. Il s'agit donc d'une population d'intérêt majeur pour l'étude de la sécurité vaccinale.

Le Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) est un bon modèle pour répondre à cette question. En effet, tous les vaccins ont été suspectés comme pouvant jouer un rôle dans sa genèse dans la population pédiatrique. Cependant, seuls des cas rapportés et des études comparatives de faible puissance ont évalué ce risque. Estimer la fréquence de cet effet indésirable des vaccins en vie réelle et à l'échelle populationnelle chez l'enfant est un enjeu fort de santé publique.

La première partie de ce mémoire portera sur le PTI ainsi que sur les données actuelles de la science concernant le lien entre exposition vaccinale et survenue du PTI. Nous présenterons ensuite notre étude réalisée sur cette question dans la population pédiatrique.

## I. Contexte

### A. Le Purpura Thrombopénique Immunologique

#### 1. Définition

Le PTI est une maladie auto-immune rare (1). Il se définit par une thrombopénie isolée (numération plaquettaire sanguine < 100 G/L) sans autre cause identifiée (1).

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.

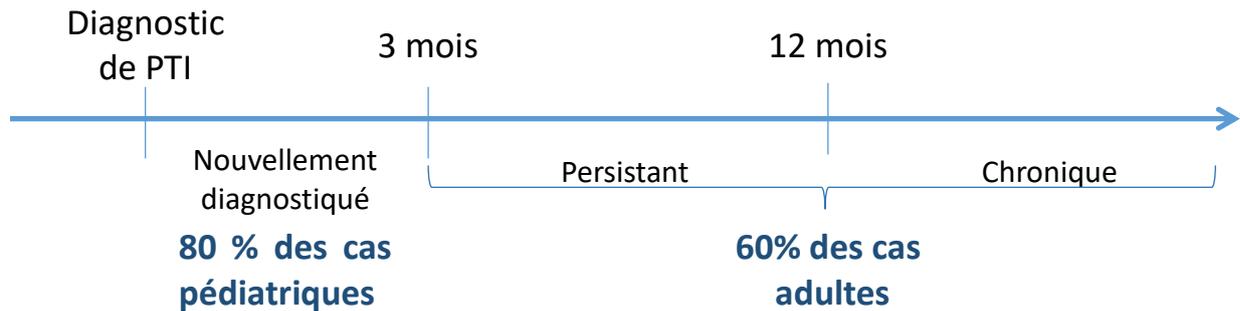
Le risque est la survenue d'évènements hémorragiques spontanés (purpura pétéchial, ecchymoses, hémorragies des muqueuses, digestives, cérébro-méningées...), parfois mortels. Ce risque est manifeste lorsque les plaquettes sont inférieures à 30 G/L chez l'adulte (ou 50 G/L en cas de troubles de l'hémostase ou autre facteur de risque de saignement) et de 10 G/L chez l'enfant.

#### 2. Epidémiologie

Une étude récente sur des données en population générale, conduite à l'aide des bases de données médico-administratives française par l'équipe de pharmaco-épidémiologie de Toulouse a mesuré l'incidence du PTI (primaire et secondaire) nécessitant des soins à 2,9 pour 100 000 personnes-années (Intervalle de Confiance IC95% : 2,8-3,1 pour 100 000 personnes-années) avec des variations en fonction de l'âge, de la saison et de la zone géographique (2). La prévalence a été évaluée en 2011 à partir d'une base de données de soins primaires britanniques, le *Clinical Practice Research Datalink* CPRD, et estimée à 50,3 pour 100 000 habitants (IC95% : 48,5-52,1) (3). Des variations comme pour l'incidence ont également été retrouvées.

#### 3. Evolution

L'évolution du PTI suit trois phases : le PTI « nouvellement diagnostiqué » correspondant aux 3 premiers mois suivant la date du diagnostic, le PTI « persistant » défini par une durée d'évolution comprise entre 3 et 12 mois et le PTI « chronique » caractérisé par une évolution supérieure à 1 an (Figure 1). Généralement, le PTI guérit en quelques semaines dans 80 % des cas pédiatriques, alors que chez l'adulte, la chronicité est observée dans environ 60 % des cas (4,5).



**Figure 1 : Evolution du Purpura Thrombopénique Immunologique.**

#### 4. Physiopathologie

Le PTI est une pathologie auto-immune caractérisée par des mécanismes physiopathologiques multiples et complexes faisant intervenir le système immunitaire. 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.

##### a) 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 univoque. Cependant, de rares cas familiaux et notamment entre jumeaux monozygotes ont été rapportés (6). Contrairement à d'autres maladies auto-immunes, peu d'arguments sont en faveur d'une susceptibilité génétique liée au système HLA. Cependant, certains polymorphismes des Fcγ récepteurs (FcγR) ou de cytokines pourraient être associés à la survenue de PTI ou au passage à la chronicité de la maladie (7).

##### b) Facteurs environnementaux

Comme nous l'avons déjà évoqué dans la définition du PTI, des agents infectieux peuvent entraîner l'apparition d'un PTI. De nombreux virus ont été identifiés comme étant impliqués dans la survenue d'un PTI. Près de deux tiers des enfants ayant un PTI ont eu une infection (le plus souvent virale) dans les deux mois précédant le début de la thrombopénie immunologique (8). Le mécanisme impliqué serait un mimétisme moléculaire (réaction croisée entre des protéines microbiennes et des glycoprotéines plaquettaires). Cependant, il s'agit le

plus souvent d'une mise en action non spécifique du système immunitaire, avec prolifération de clones auto-réactifs déjà présents et quiescents.

L'exposition médicamenteuse peut également être à l'origine de l'apparition de PTI, notamment l'exposition aux antibiotiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (9). Le principal mécanisme, dit immuno-allergique, découle de la création d'un auto-antigène haptène-glycoprotéine plaquettaire générant un néoantigène. Des modifications conformationnelles induites par les médicaments au niveau des glycoprotéines plaquettaires peuvent également révéler des antigènes cryptiques (10). Le rôle des vaccins dans la survenue de PTI sera discuté dans ce travail.

### *c) 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 impliqués dans les processus d'immunité (lymphocytes B, cellules dendritiques et macrophages, lymphocytes T et T régulateurs).

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

Les plaquettes recouvertes d'anticorps sont alors éliminées principalement dans la rate, mais aussi dans le foie et la moelle osseuse après fixation sur les FcγR macrophagiques (11). La destruction plaquettaire peut parfois également se faire par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et une cytotoxicité dépendante du complément (CDC).

La présence de clones B auto-réactifs (producteurs d'auto-anticorps) est primitivement due à un échec d'apoptose centrale, de mécanisme mal connu (11). La maturation et la stimulation des lymphocytes B auto-réactifs sont en partie médiées par la cytokine BAFF (*B-Cell Activating Factor of the TNF family*) exprimée et sécrétée par de nombreuses cellules dont les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes T et les neutrophiles.

Une rupture de tolérance périphérique a également été démontrée, avec un défaut de fonction des lymphocytes T régulateurs sériques et spléniques (chez les patients en échec de rituximab). Un éventuel rôle des cellules Th17 n'est pas confirmé.

Ces défauts de régulation du système immunitaire expliquent l'association du PTI dans près de 15% des cas à des maladies auto-immunes systémiques, des néoplasies ou des déficits immunitaires primitifs (12).

Plus récemment, des observations *in vitro* puis *in vivo* ont montré l'existence d'une destruction plaquettaire par un mécanisme T cytotoxique. Ce mécanisme semble cependant minoritaire (11).

#### **d) Défaut de production médullaire de plaquettes**

(1) Une origine immunologique

La fixation des auto-anticorps aux mégacaryocytes, exprimant à leur surface les complexes GPIIb/IIIa et GPIb/IX, 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.

La présence d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur de la thrombopoïétine TPO a aussi été mise en cause.

(2) Une stimulation médullaire insuffisante

Il est observé dans le PTI une sécrétion inadaptée de TPO. Ceci est actuellement expliqué par le fait que la masse plaquettaire gagnant la circulation périphérique est proche de celle des sujets sains.

### **B. Rôle de la vaccination dans la survenue d'un Purpura Thrombopénique Immunologique**

#### **1. Physiopathologie**

Le rôle de la vaccination dans l'apparition d'un PTI est à l'heure actuelle discuté, à l'instar de nombre d'autres maladies auto-immunes (13,14).

La physiopathologie d'apparition de 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.

La production d'auto-anticorps réactifs contre les plaquettes serait ainsi due à un mimétisme moléculaire entre les épitopes microbiens contenus dans le vaccin et les épitopes plaquettaires (GPIIb/IIIa et GPIIb/IX). Les adjuvants et les diluants entrants dans la composition des vaccins pourraient également participer à la réaction croisée (13).

## 2. Revue de la littérature

A l'heure actuelle, de nombreuses observations de PTI post-vaccination ont été publiées dans plusieurs pays concernant la plupart des vaccins commercialisés. Une revue de tous les cas publiés a été réalisée en 2014 par Perricone et al. (13). En France, une étude a été réalisée sur la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) de 2007 à 2010. Parmi les cas notifiés, 45,8% (n=27/59) des cas de PTI induits par les médicaments étaient des PTI induits par une vaccination, notamment la vaccination contre la Diphtérie, le Tétanos et la Polyomyélite DTP (n=9), la grippe (n=8) et la Rougeole, les Oreillons et la Rubéole ROR (n=7) (14).

Cependant, peu d'études comparatives ont été menées afin de confirmer et de mesurer ce risque.

Dans la population pédiatrique, toutes les études publiées ont étudié le lien entre vaccination contre la Rougeole, les Oreillons et la Rubéole et la survenue de PTI. Ces études ont toutes montré une association significative (tableau 1) :

- Une étude cas-témoin nichée dans une cohorte réalisée au Royaume-Uni sur la base de données du GPRD (*General Practice Research Database*, ancêtre du CPRD) a inclus seulement 23 cas de PTI âgés de 13 à 24 mois et 116 témoins (15). Cette étude possède donc une faible puissance.

- Une étude cas-témoin multicentrique menée en Italie ayant inclus 387 cas et 1924 témoins chez les patients âgés de moins de 18 ans (16). Cette étude se confronte aux biais habituels des études cas-témoins (comparabilité des groupes, ajustement faible sur les facteurs de confusion). De plus, un biais de mémorisation lié au recueil des expositions par questionnaire ne peut être exclu.

Afin de limiter les biais liés à cette méthode, les autres études ont été conduites en utilisant des méthodes autocontrôlées (où le cas est son propre témoin) permettant de contrôler la plupart des facteurs de confusion intrinsèques au patient non dépendants du temps.

- La première étude en *self-controlled case series* conduite au Royaume-Uni et permettant d'introduire la méthode avec cependant un très faible effectif (14 cas vaccinés) âgés de 12 à 24 mois (17).

- Une étude au Royaume-Uni en *self-controlled case series* de très faible puissance avec inclusion de seulement 35 cas (21 cas vaccinés) âgés de 12 à 23 mois (18).

- Une étude en *self-controlled case series* menée par le consortium VAESCO (*Vaccine Adverse Event Surveillance and Communication*) chez les patients âgés de 12 à 23 mois ayant inclus 248 cas dont 228 exposés (19).

- Une étude en *self-controlled risk interval* complétée par une analyse de sensibilité en *case cross-over* réalisée dans 49 pays du monde par l'OMS. Cette étude a inclus 183 cas de PTI âgé de 9 à 23 mois dont 172 ont été exposés à la vaccination (20). Cependant, seulement 55 cas ont été inclus dans l'analyse en *self-controlled risk interval* et 152 dans l'analyse en *case cross-over*. En ce qui concerne le *case-cross over*, la saisonnalité vaccinale et d'apparition du PTI n'ont pas été prises en compte.

- Une étude en *self-controlled case series* ayant évalué la sécurité d'emploi du vaccin contre le méningocoque C et notamment l'association entre purpura et vaccin avec une analyse en sous-groupe concernant le PTI. Ces analyses ont été complétées par une étude de la vaccination ROR. Cette analyse a été conduite sur 71 patients atteints de PTI vaccinés contre le ROR et 9 contre le méningocoque C (21).

- Une étude américaine en *self-controlled case series* conduite par le *Center for Disease Control* (CDC) incluant 197 cas. Seulement 6 cas âgés de 12 à 19 mois ont été exposés à la vaccination ROR (22).

Le lien entre vaccination contre le ROR chez l'enfant et la survenue de PTI est donc fortement suspecté au vu des études publiées mais reste à confirmer avec une étude de plus grande ampleur incluant un grand nombre de cas exposés. Aucune étude n'a été conduite en France.

**Tableau 1 : Etudes comparatives publiées évaluant l'association entre les expositions vaccinales et la survenue de Purpura Thrombopénique Immunologique dans la population pédiatrique.**

Schéma	Pays	Année	Effectif des cas (dont vaccinés)	Vaccins étudiés	Indicateur de risque	Référence
Cas-témoin niché	Royaume-Uni	1998-1999	23 (8)	ROR	RR 6,3 [1.3-30.1] RA 1/25 000 [21 300- 89 400]	(15)
Cas-témoin	Italie	1999-2007	387 (43)	ROR	OR 2,4 [1,2-4,7]	(16)
<i>Self-controlled case series</i>	Royaume-Uni	1988-1993	14 (14)	ROR	IRR 6.4 [1.9-21.4] RA 1/29 000	(17)
<i>Self-controlled case series</i>	Royaume-Uni	1991-1994	35 (21)	ROR	IRR 3,27 [1,49-7,16]	(18)
<i>Self-controlled case series</i>	Allemagne Danemark (VASCO)	1990-2007	248 (228)	ROR	IRR 2,1 [1.6-2.9] RA 1/50 000 [1/40 000 - 1/74 000]	(19)
<i>Self-controlled risk interval</i>	49 pays (OMS)	2010-2014	183 (172)	ROR	IRR 5,6 [2,7-11,9]	(20)
<i>Case cross-over (analyse de sensibilité)</i>					OR 4,7 [2,1-10,7]	
<i>Self-controlled case series</i>	Royaume-Uni	1999-2001	363 (71) 363 (9)	ROR Méningocoque groupe C	IRR 6,91 [1,81-26,4] IRR 1,81 [0,31-10,77]	(21)
<i>Self-controlled case series</i>	USA (CDC)	2000-2009	197 (6)	ROR  DTP Méningocoque Pneumocoque Autres	12-19 mois IRR 5,48 [1,61-18,64] 4-6 ans NS  NS	(22)

Abréviations : CDC : Center for Disease and Control ; DTP : Diphtérie Tétanos Poliomyélite ; IRR : Incident Rate Ratio ; NS : Non Significatif ; OR : Odds Ratio ; RA : Risque Attribuable ; ROR : Rubéole Oreillons Rougeole ; RR : Risque Relatif ; VASCO : Vaccine Adverse Event Surveillance and Communication

Concernant le vaccin contre le méningocoque de type C, l'étude britannique a mis en évidence une association non significative avec le PTI pour les patients âgés de 28 à 365 jours. Cependant, cette étude ne permet pas de conclure sur le risque du fait du très faible nombre de patients exposés inclus. L'étude américaine du CDC ne comporte qu'un seul cas exposé dans

la population des patients âgés de 7 à 17 ans pour la mesure du risque de PTI post-vaccinal avec le vaccin contre le méningocoque.

En ce qui concerne les autres types de vaccination (DTP, pneumocoque...), seule l'étude américaine les a pris en compte dans l'analyse avec des effectifs de patients exposés très faibles (de 0 à 5) (22). Cette étude ne permet donc pas de conclure quant au risque de survenue du PTI après exposition aux différents vaccins chez l'enfant.

## II. Question de recherche et objectifs

Le risque d'apparition de PTI post-vaccinal chez l'enfant reste à l'heure actuelle mal connu. L'objectif principal de l'étude était de mesurer le risque de PTI dans la population pédiatrique après exposition aux différents vaccins en vie réelle à l'échelle populationnelle.

## III. Méthodes

### A. Sources de données

Les données utilisées étaient issues des bases médico-administratives de l'Assurance maladie, le SNDS (Système National des Données de Santé) anciennement SNIIR-AM (Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie). Le SNDS constitue une source de données utilisée fréquemment en pharmacoépidémiologie (23–26). Il contient des données démographiques (sexe, date de naissance, numéro d'identification unique par patient), des données de remboursement des médicaments (nom de spécialité, forme pharmaceutique, quantité d'unités délivrées), des données médicales des caisses d'assurance maladie (Affection Longue Durée – ALD, arrêt de travail, arrêt maladie...), des données hospitalières issues du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI : date d'entrée et date de sortie d'hospitalisation, diagnostic principal, diagnostic relié, diagnostics associés codés à l'aide de la classification internationale des maladies version 10 – CIM-10), la date du décès par l'Etat civil. Ces données sont individuelles et anonymisées. Le SNDS couvre la quasi-exhaustivité de la population française (>66 millions d'habitants).

## B. Population de l'étude

La population de l'étude était constituée de la cohorte des patients incidents âgés de moins de 18 ans atteints de PTI primaires et nécessitant des soins en France du 01/07/2009 au 30/06/2015 (27). La cohorte a été construite par extraction des données brutes du SDNS.

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

- Premièrement, tous les patients ayant une ALD et/ou au moins une hospitalisation avec un code de la CIM-10 de PTI (D69.3) en diagnostic principal du 01/01/2009 au 31/12/2015 ont été extraits. Ces codes diagnostiques avaient une valeur prédictive positive de 97.77% (95% IC 94.40-99.13) et une sensibilité de 81.25% (95% IC: 56.99-93.41%) sur une étude menée au CHU de Toulouse (28).

- Deuxièmement, les patients ayant été hospitalisés avec un code diagnostique (principal, relié ou associé) 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 probablement à d'autres diagnostics que le PTI (Tableau 2). Les patients ayant eu une hospitalisation avec un code diagnostique (principal, relié ou associé) D69, D69.4, D69.5, D69.6 et D69.9 n'ont pas été exclus (codes non exclusifs).

**Tableau 2 : Codes D69 de la classification internationale des maladies, version 10 (CIM-10).**

<b>Code CIM-10</b>	<b>Diagnostic</b>
<b>D69</b>	<b>Purpura et autres affections hémorragiques</b>
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 a été définie comme :
- o la date de première délivrance de médicaments du PTI en ambulatoire (corticoïdes systémiques, dapsons, danazol, agonistes du récepteur à la thrombopoïétine, aziathioprine, ciclosporine, mycophénolate (29)) si au moins 3 délivrances avaient 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 ont été identifiés à l'aide de leur code de la classification Anatomique Thérapeutique et Chimique ATC au sein des délivrances des médicaments (Tableau 3).

**Tableau 3 : 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 a été définie comme étant la date de début de l'ALD ou de la première hospitalisation avec un code de PTI.
- Quatrièmement, la cohorte a ensuite été restreinte aux patients incidents. Les patients ayant une date de diagnostic antérieure au 01/07/2009 ont été exclus car il était impossible de vérifier l'absence de délivrance de médicaments du PTI dans les 6 mois précédant. Les patients dont la date de diagnostic était postérieure au 30/06/2015 ont également été exclus car il était 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 valeur prédictive positive VPP en particulier dans la population pédiatrique. En effet, la VPP de l'algorithme pour l'identification de la date

exacte de diagnostic était de 95,8% (IC 95%: 92,8-98,8) et de 91,8% (IC 95%: 88,1-99,5) pour l'identification de la date exacte des premiers symptômes (30).

- Cinquièmement, les patients atteints de PTI secondaires ont été exclus. Ces patients ont été 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 4) dans l'année précédant le diagnostic de PTI, jusqu'à 6 mois après la date de diagnostic du PTI (2,31). Les patients atteints de PTI néonatal ont également été exclus.

- Enfin, la population de l'étude a été restreinte à la population pédiatrique, i.e. les patients âgés de moins de 18 ans au moment de la date de diagnostic du PTI.

**Tableau 4 : Causes de Purpura Thrombopénique Immunologique secondaire selon la classification internationale des maladies, version 10 (CIM-10).**

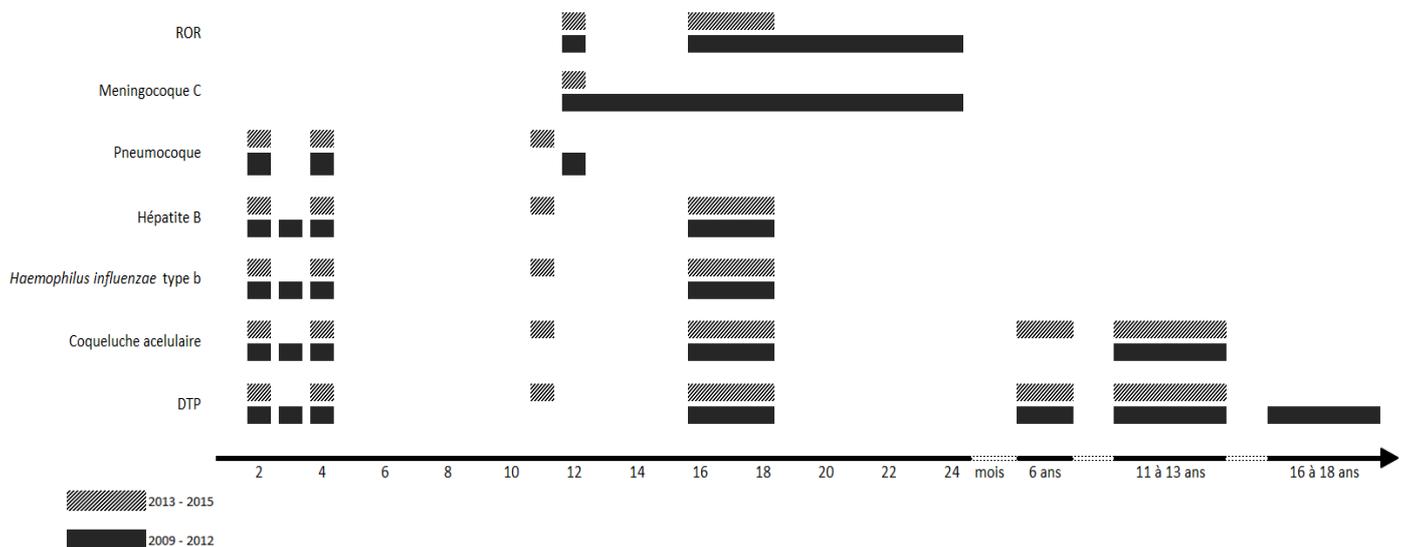
<b>Causes de PTI secondaires</b>	<b>Codes CIM-10</b>
Hémopathies malignes	C77, C81-C96
Lymphomes	C77, C81-C86
Lymphomes de Hodgkin	C81
Leucémie lymphoïde chronique B	C91.1
Myélome multiple et tumeurs malignes à plasmocytes	C90
Macroglobulinémie de Waldenström	C88.0
Syndromes myélodysplasiques	D46
Syndrome des antiphospholipides	D68.6
Hépatite virale B ou C	B16, B18.0-B18.2
Hépatite virale C	B18.2
Hépatite virale B	B16, B18.0-B18.1
Maladies dues au virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	B20-B24
Connectivites	M32-M35.1
Lupus érythémateux disséminé	M32
Sclérose systémique	M34
Dermatopolymyosite	M33
Syndrome de Gougerot-Sjögren	M35.0
Maladie du tissu conjonctif mixte	M35.1
Polyarthrite rhumatoïde	M05, M06.3, M06.2-M06.3, M06.8, D06.9
Sarcoïdose	D86
Syndrome d'Evans (association à une anémie hémolytique auto-immune)	D59.1
Déficit immunitaire congénital	D80-D84

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

## C. Variables d'exposition

### 1. Définition de l'exposition vaccinale

La base de données médico-administratives du SNDS ne présente que des informations relatives aux vaccins remboursables. Parmi ces vaccins, seuls les vaccins recommandés ont été étudiés. La Figure 2 présente le calendrier vaccinal établi par le ministère de la santé en France entre 2009 et 2015 (32). Les vaccins étudiés étaient donc le vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite seul (DTP, vaccin trivalent) ou en association à la coqueluche (DTP-Ca, vaccin quadrivalent), l'*Haemophilus influenzae* de type B et l'Hépatite B (DTP-Ca-Hib +/- VHB, vaccin pentavalent et hexavalent), le vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons, la rubéole (ROR), le pneumocoque et le méningocoque C. Pour le vaccin contre le DTP, les analyses ont été conduites conjointement puis séparément. Cependant, les vaccins pentavalents et hexavalents ont été analysés ensemble car, au cours de la période d'étude, une rupture d'approvisionnement du vaccin pentavalent a conduit à un report des prescriptions sur le vaccin hexavalent.



**Figure 2 : Calendrier vaccinal en France dans la période d'étude (2009-2015).**

Ces vaccins ont été identifiés à l'aide des codes CIP des spécialités au sein des délivrances de médicaments aux patients inclus. La liste des spécialités disponibles et remboursables au cours la période d'étude (2009-2015) ainsi que leur Code Identifiant de Présentation CIP a été établi à l'aide de Medic'AM 2008-2013, 2012-2014 et 2015. Medic'AM présente des informations détaillées sur les médicaments remboursés par l'Assurance maladie :

le code CIP, le code et la classe ATC, le code et la classe de l'European Pharmaceutical Market Research Association (EphMRA) ainsi que les données de remboursement (montant, nombre de boîtes) (33). Le tableau 5 présente les vaccins étudiés.

**Tableau 5 : Vaccins commercialisés, remboursés et recommandés en France durant la période d'étude (2009-2015).**

Vaccins	Code ATC	Classe ATC	Nom de spécialité
Vaccins bactériens	J07AH02	J07AH02 Méningocoques, autres antigènes polysaccharidiques purifiés	MENINGITEC® MENJUGATEKIT® NEISVAC®
	J07AL02	J07AL02 Pneumococcus, antigènes polysaccharidiques purifiés conjugués	PNEUMO 23® PREVENAR 13® PNEUMOVAX®
Vaccin viraux	J07BD52	J07BD52 Rougeole en association avec les oreillons et la rubéole, virus vivants atténués	IMMU ORR® ROR VAX® PRIORIX® M-M-RVAXPRO®
Vaccins bactériens et viraux combinés	J07CA01	J07CA01 Diphtérie - poliomyélite - tétanos	VACCIN DT POLIO MERIEUX® VACCIN DTP PASTEUR® REVAXIS®
	J07CA02	J07CA02 Diphtérie - coqueluche - poliomyélite - tétanos	VACCIN DTCP PASTEUR® TETRAVAC- ACELLULAIRE® INFANRIXTETRA® REPEVAX® BOOSTRIXTETRA®
	J07CA06	J07CA06 Diphtérie - <i>Hæmophilus influenzae</i> B - coqueluche - poliomyélite - tétanos	INFANRIXQUINTA® PENT HIBEST® PENTACOQ® PENTAVAC® VACCIN DTCOQPOLIO® ACT-HIB®
	J07CA09	Diphtérie - <i>Hæmophilus influenzae</i> B - coqueluche - poliomyélite - tétanos - hépatite B	INFANRIX HEXA®

Abréviation : ATC : Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

## 2. Définition de l'exposition aux autres médicaments inducteurs de Purpura Thrombopénique Immunologique

L'exposition incidente aux autres médicaments connus pour être inducteurs de PTI a été prise en compte comme variable d'ajustement. Ces médicaments ont été identifiés par Reese et *al.* en utilisant trois méthodes (revue de la littérature des cas publiés, tests de laboratoire, *data-mining* au sein de la base de pharmacovigilance de la *Food and Drug Administration* – FDA). Les médicaments possédant des arguments forts en faveur d'une association avec le PTI (cas publiés et identification d'anticorps réactifs contre les plaquettes et/ou signaux de risque

en analyse de disproportionnalité dans la base de la FDA) ont été listés (9). Cette liste a été adaptée à la situation française. En effet, les médicaments non commercialisés en France (sulfoxazole), ceux réservés à l'usage hospitalier et non facturés *en sus* des GHS, non disponibles dans les données extraites du SNDS (abciximab, eptifibatide, irinotécan, pipéracilline, oxaliplatine, tirofiban et vancomycine) et ceux dont l'indication ne se réfère qu'à la population adulte (amiodarone, simvastatine) n'ont pas été inclus. Les autres médicaments inducteurs de PTI ont été identifiés à l'aide de leurs codes ATC parmi les délivrances de médicaments en officine de ville (Tableau 6).

**Tableau 6 : Médicaments inducteurs de Purpura Thrombopénique Immunologique hors vaccins selon la classification Anatomique Thérapeutique et Chimique (ATC).**

Dénomination Commune Internationale	Codes ATC
Acide valproïque	N03AG01
Amoxicilline	J01CA04, J01CR02
Ampicilline	J01CA01, J01CA02, J01CA06, J01CR01
Carbamazépine	N03AF01
Ethambutol	J04AK02
Halopéridol	N05AD01
Ibuprofène	M01AE01
Naproxène	M01AE02
Paracétamol	N02BE01, N02BE51, N02BE71, N02AX52, N02AA59*
Phénytoïne	N03AB02
Quinine	C01BA13
Quinidine	P01BC01
Ranitidine	A02BA02
Rifampicine	J04AB02, J04AM02, J04AM05
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	J01EE01

\* Code ATC correspondant à la codéine en association. En France, dans cette classe ATC, tous les médicaments comprennent une association de paracétamol et codéine (avec ou sans caféine).

Abréviation : ATC : Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

Seules les expositions incidentes aux médicaments inducteurs de PTI ont été prises en compte. Une période de 4 mois sans délivrance du médicament inducteur de PTI définissait le caractère incident de l'exposition.

## D. Méthodes d'analyse

### 1. Analyses descriptives

Les variables utilisées pour l'analyse descriptive étaient l'âge, le sexe du patient ainsi que la chronicité et la gravité du PTI au diagnostic. 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 la splénectomie (identifiée à l'aide des codes de la Classification Commune des Actes Médicaux CCAM correspondant à la splénectomie : FFFA001 et FFFC001) ou l'exposition au rituximab (au moins une cure). La gravité a été définie par l'apparition de symptômes hémorragiques majeurs (saignements du système nerveux central ou gastro-intestinal) identifiés en utilisant les codes diagnostiques de la première hospitalisation du patient lorsque celle-ci correspond à la date de diagnostic du PTI (Tableau 7).

**Tableau 7 : Symptômes hémorragiques majeurs selon la classification internationale des maladies, version 10 (CIM-10).**

Saignements	Codes CIM-10
Système nerveux central	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, version 10.

L'incidence globale du PTI ainsi que l'incidence par mois de l'année et par âge durant la période d'étude ont également été étudiés. L'exposition vaccinale (sur toute la période d'étude et sur la période précédant la date de diagnostic de PTI) ainsi que l'exposition incidente aux autres médicaments inducteurs de PTI ont été décrites.

## 2. Analyses comparatives

Deux méthodes autocontrôlées ont été utilisées dans une cohorte en population, un *case cross-over* et un *self-controlled case series*. Ces méthodes, où le cas est son propre témoin, sont adaptées à l'étude des effets indésirables des vaccins et permettent un auto-ajustement sur les facteurs intrinsèques liés aux patients et ne varient pas au cours du temps.

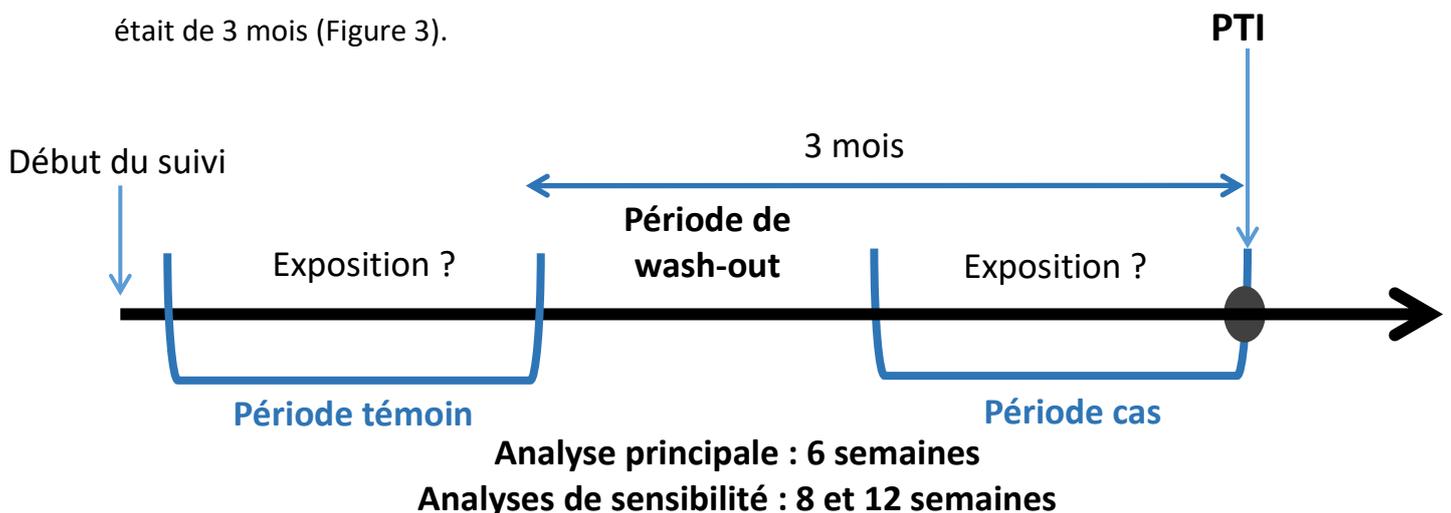
### a) *Case cross-over*

La méthode de type *case cross-over* a été introduit par Maclure en 1991 (34). 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 (un ou plusieurs périodes témoins).

Pour chacun des vaccins étudiés, seuls les patients ayant reçu une dose du vaccin avant le diagnostic de PTI ont été inclus dans l'analyse. Les analyses ont été restreintes aux patients

en âge de recevoir le vaccin d'intérêt afin de tenir compte du calendrier vaccinal. Une période d'un mois avant la recommandation et 6 mois après ont été considérées afin de prendre en compte les disparités dans le suivi des recommandations. Du fait de la période témoin antérieure et pour les vaccins recommandés dans les premiers mois de vie, il n'était possible d'étudier le risque qu'à partir de l'âge de 5 mois. Les périodes à risque définies étaient donc : 5 à 24 mois pour le vaccin DTP-Ca-Hib-(VHB), 5 à 18 mois pour le vaccin pneumocoque, 10 à 30 mois pour les vaccins ROR et méningocoque C et 5 à 14 ans pour les vaccins DTP seul et DTP-Ca.

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 3 mois (Figure 3).



**Figure 3 : Schéma d'étude du *case cross-over* utilisée dans ce travail.**

Les analyses en *case cross-over* ont été conduites pour chacun des types de vaccin en incluant tous les patients vaccinés puis en excluant les patients covaccinés par d'autres vaccins que le vaccin d'intérêt. La covaccination était ici définie par l'exposition à un autre type de vaccin pendant la période cas et/ou la période témoin.

*b) Self-controlled case series*

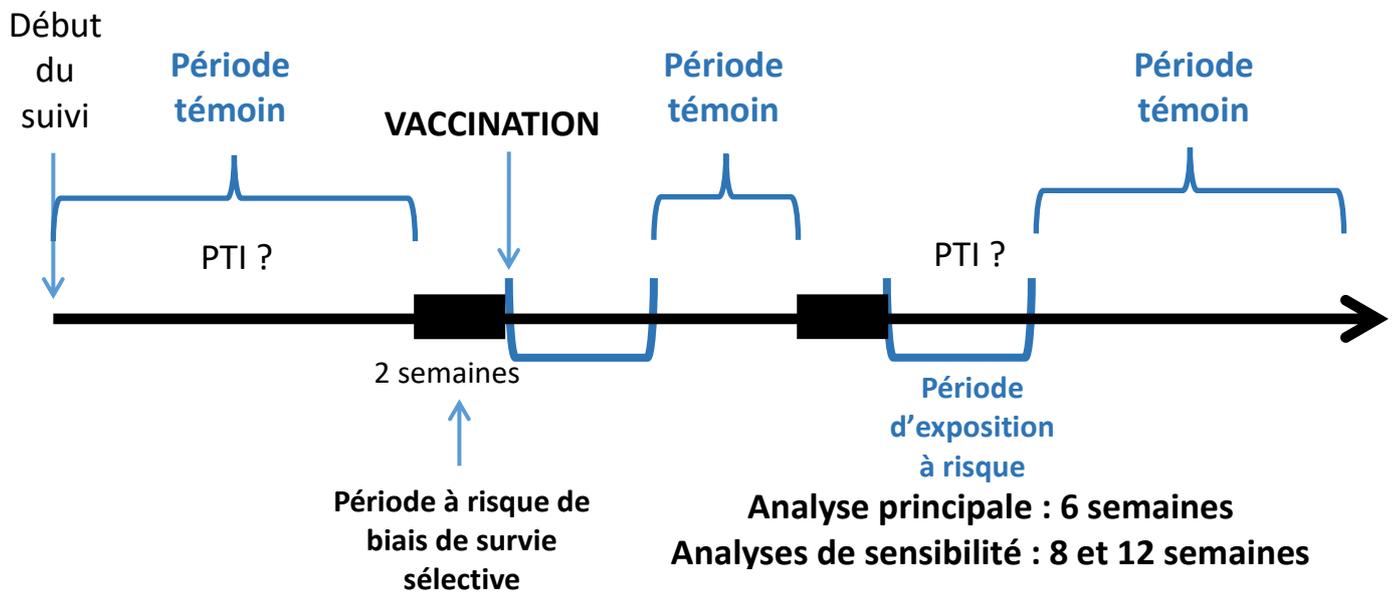
La méthode de type *self-controlled case series* a été introduite en 1995 par Farrington (17). Elle permet d'évaluer le risque d'apparition d'un événement ou effet indésirable aigu suite à une exposition qui varie dans le temps. Seuls les cas exposés sont inclus, et l'incidence de l'évènement durant une période à risque définie suivant l'exposition et généralement courte

est comparée à celle de périodes témoins de non exposition. L'utilisation de cette méthode repose sur l'hypothèse fondamentale 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 et le pneumocoque les patients atteints d'un PTI traité par immunomodulateurs (corticoïdes, rituximab) dans un objectif de diminution des infections et de la consommation d'antibiotiques en ville (35). Cependant, certains praticiens considèrent que les vaccins sont contre-indiqués après l'apparition d'une maladie auto-immune, ce qui peut induire un biais dans l'étude. De plus, l'utilisation des vaccins vivants atténués est contre-indiquée chez les patients atteints de PTI traités par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs et/ou ayant un déficit immunitaire associé (36). La méthode du *self-controlled case series* repose sur une autre hypothèse fondamentale : la survenue des évènements doit suivre une loi de Poisson (évènements aigus récurrents indépendants). Dans la population pédiatrique, le PTI devient persistant/chronique dans près de 20% 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 *self-controlled case series* afin d'évaluer le lien entre vaccination et survenue de PTI, une censure de la période de suivi à l'évènement a été utilisée.

Tous les patients ayant reçu une dose du vaccin d'intérêt au sein de la période à risque définie à l'aide du calendrier vaccinal ont été inclus. Pour l'analyse concernant le DTP-Ca-Hib-(VHB) et le pneumocoque, les patients étaient suivis depuis la naissance. Le suivi débutait à l'âge de 10 mois pour les vaccinations ROR et méningocoque C ainsi qu'à 5 ans pour l'analyse concernant le vaccin DTP et DTP-Ca.

La période d'exposition à risque de survenue de l'évènement était de 6 semaines après la date de délivrance du vaccin. Des analyses de sensibilité ont été réalisées avec des périodes d'exposition à risque de 8 et 12 semaines (19). L'incidence de PTI durant la période à risque a été comparée à l'incidence de PTI durant la période de non-exposition. La période de non-exposition était considérée comme étant la période de suivi en dehors des périodes à risque (antérieure et postérieure) jusqu'à la date de diagnostic du PTI. Cependant, les 2 semaines précédant la délivrance du vaccin ont été exclues de cette période de non exposition afin de

supprimer le biais de survie sélective (*healthy vaccinee effect*) (Figure 4). En effet, lorsqu'un patient est vacciné, il est probable qu'il soit, dans la période précédant cette vaccination, dans un état de santé lui permettant d'y être exposé ce qui pourrait entraîner une surestimation du lien entre l'exposition et l'évènement (37).



**Figure 4 : Schéma de l'étude en *self-controlled case series* utilisée dans ce travail.** La période de suivi était censurée à l'évènement (diagnostic de Purpura Thrombopénique Immunologique).

Les analyses en *self-controlled case series* ont été conduites pour chacun des types de vaccin en incluant tous les patients vaccinés puis en excluant les patients covaccinés par un autre vaccin que le vaccin d'intérêt. La covaccination était ici définie par l'exposition à un autre type de vaccin pendant la période d'exposition à risque.

c) *Nombre de cas chronologiquement compatibles par millions de doses délivrées*

Le nombre de cas de PTI chronologiquement compatibles pour chaque vaccin a été estimé. Il s'agissait du nombre de PTI incidents nouvellement diagnostiqués survenant au cours des 6 semaines après la vaccination, divisé par le nombre de doses délivrées à la population en France pendant la période d'étude et pour les périodes à risque de vaccination défini selon le calendrier vaccinal. Cependant, considérer tous ces cas de PTI chronologiquement compatibles comme un effet indésirable du vaccin représentait le pire scénario en l'absence d'évaluation individuelle de l'imputabilité.

Afin d'obtenir les données de délivrance des vaccins dans la population pédiatrique, il a été nécessaire d'extrapoler les données de délivrance de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB). En effet, les données de délivrance des vaccins de la base de données Médic'AM ne sont pas spécifiques de la population pédiatrique. L'EGB est un échantillon permanent représentatif de la population protégée par l'Assurance maladie française. Tout comme le SNDS, il contient des informations anonymes sur les caractéristiques sociodémographiques et médicales des bénéficiaires et les prestations qu'ils ont perçues. L'EGB résulte d'un sondage au 1/97e sur le numéro de sécurité sociale (NIR) des bénéficiaires de l'Assurance maladie française, qu'ils aient ou non perçu des remboursements de soins. Il regroupe actuellement près de 500 000 bénéficiaires du régime des travailleurs salariés autres que les fonctionnaires et les étudiants (Régime Général) (38).

#### E. Analyse statistique

Pour l'analyse descriptive, les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et les proportions. Les variables quantitatives ont été décrites par les moyennes et écarts-types, ou les médianes et intervalles interquartiles en cas de distribution non normale. L'intervalle de confiance à 95% a été présenté pour les paramètres pertinents.

Pour le *case cross-over*, la fréquence d'exposition au vaccin durant un intervalle précédent immédiatement le diagnostic de PTI a été comparée à la fréquence de l'exposition durant un intervalle de temps témoin plus ancien. Un *odds ratio* (OR) assorti de son intervalle de confiance à 95% a été calculé. Les analyses statistiques ont été ajustées sur les autres médicaments inducteurs de PTI ainsi que sur la saisonnalité (points de coupure 31 mars, 30 juin, 30 septembre et 31 décembre).

Pour le *self-controlled case series*, 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 période témoin de non exposition. Un rapport d'incidence relative (IRR, *incident rate ratio*) assorti de son intervalle de confiance à 95% a été calculé. Les analyses ont été ajustées sur la saisonnalité comme pour le *case cross-over*. De par la nature de la méthode d'analyse statistique utilisée, il n'était pas possible d'ajuster sur l'exposition incidente aux autres médicaments inducteurs de PTI.

Pour ces deux méthodes, une régression logistique conditionnelle a été appliquée afin d'obtenir les indicateurs de risque (OR et IRR).

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4™ (*Sas Institute, Cary, North Carolina, USA*).

#### F. Aspects réglementaires

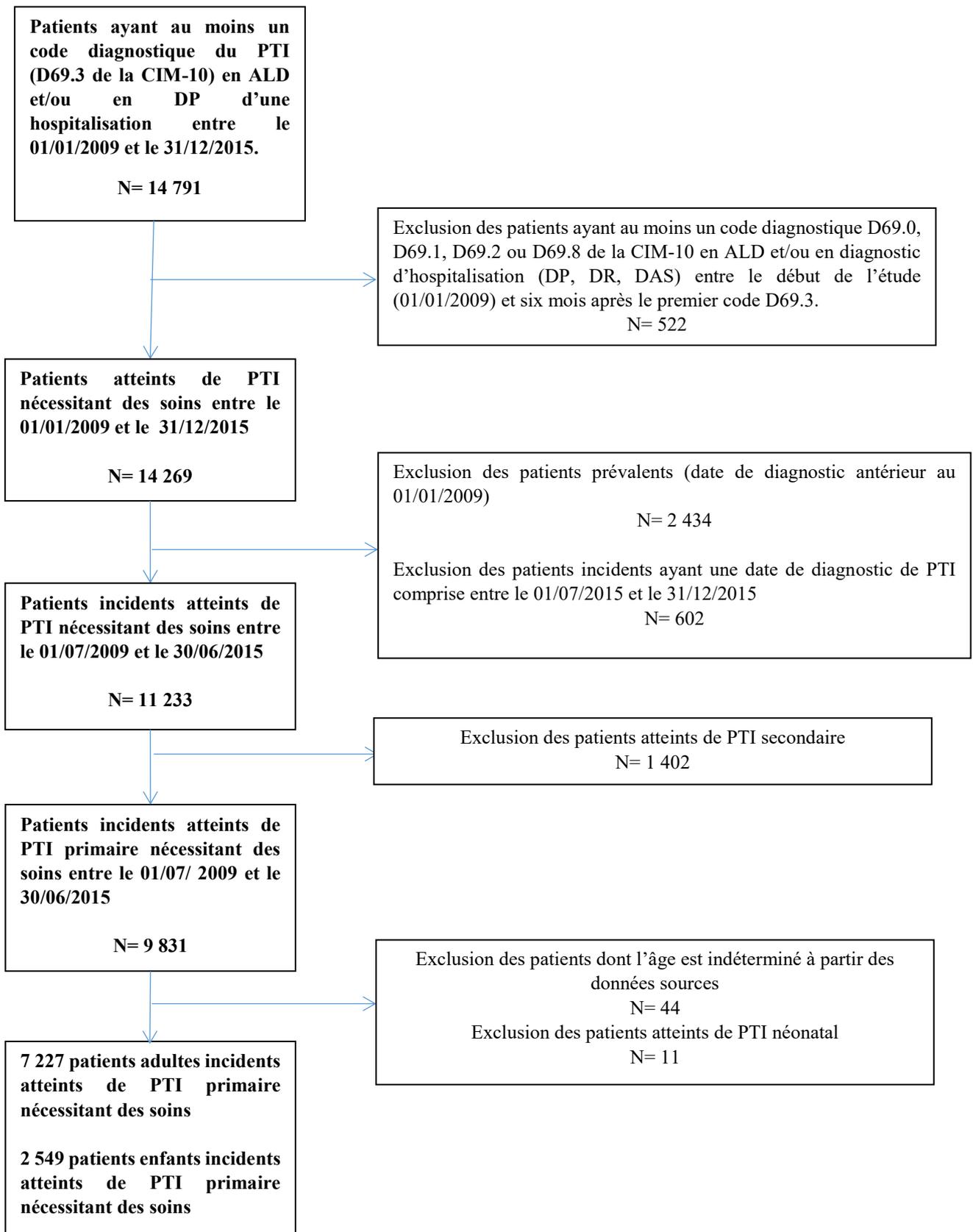
Les autorisations ont été obtenues de l'Institut des Données de Santé (n°40,03/2012) et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (n° DE-2012-076,07/2012). Par ailleurs, cette cohorte est inscrite dans le registre de *l'European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance*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

### IV. Résultats

#### A. Analyse descriptive

##### 1. Population de l'étude

La sélection de la population a été réalisée à partir d'une extraction de données brutes du SNDS du 01/01/2008 au 31/12/2015. La Figure 5 présente le diagramme de flux des étapes de sélection de la population d'étude à partir de l'extraction.



**Figure 5 : Diagramme de flux représentant les étapes de sélection des patients de la population de l'étude.**

Abréviations : ALD : Affection Longue Durée ; CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, version 10 ; DAS : Diagnostic associé ; DP : Diagnostic principal ; DR : Diagnostic relié ; PTI : Purpura Thrombopénique Immunologique.

## 2. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

La population de l'étude était composée de 2 549 patients âgés de moins de 18 ans atteints de PTI incident primaire entre le 01/07/2009 et le 30/06/2015. Les caractéristiques des patients inclus dans la population de l'étude sont présentées dans le Tableau 8.

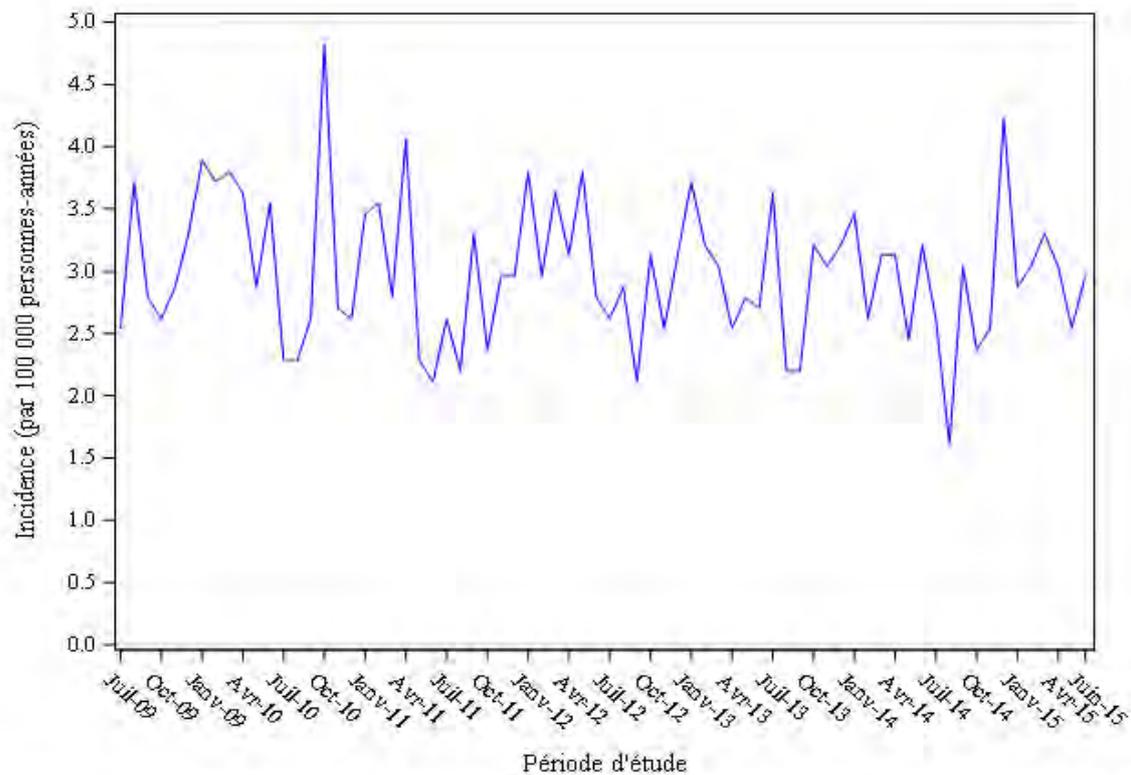
**Tableau 8 : Caractéristiques des patients inclus dans la population de l'étude.**

<b>Caractéristiques</b>	<b>Patients âgés de moins de 18 ans N = 2 549</b>
Sexe féminin, n (%)	1 187 (46,5)
Age en années	
Moyenne (Ecart-type)	6,8 (5,3)
Médiane (Q1-Q3)	5,1 (2,3-10,9)
Persistance ou chronicité, n (%)	1 008 (39,5)
Saignements graves au diagnostic, n (%)	23 (0,9)
Saignements gastro-intestinaux, n (%)	18 (0,7)
Saignements du système nerveux central, n (%)	5 (0,2)

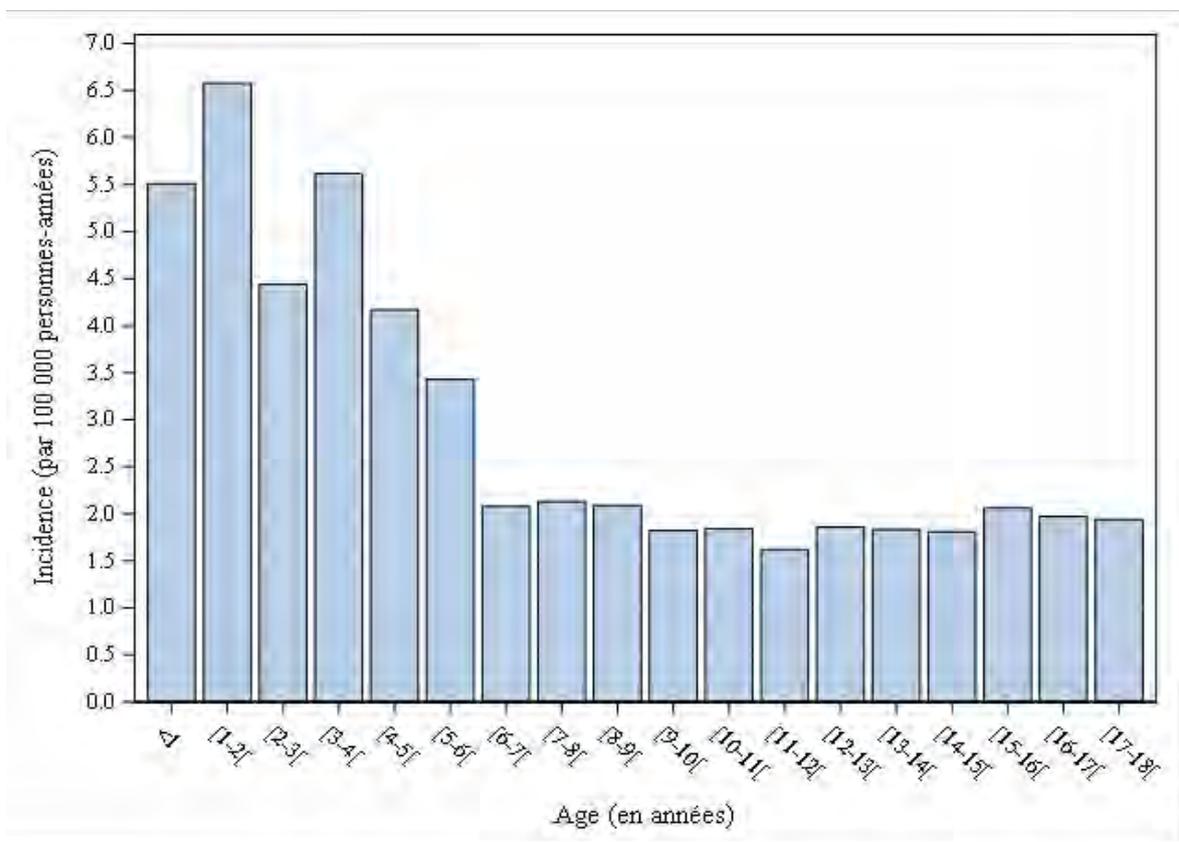
## 3. Incidence du PTI

L'incidence mensuelle du PTI dans la population d'étude est représentée sur la Figure n°6. Sur la période d'étude, l'incidence moyenne était de 2,9 [2,7-3,1] pour 100 000 personnes-années. Une variation cyclique de l'incidence au cours de l'année civile a été observée. L'incidence la plus élevée était retrouvée en octobre 2010 (incidence 4,7/100 000 personnes-années). Des incidences élevées se retrouvaient au cours des périodes hivernales avec des pics d'incidence au cours de mois de janvier de chaque année d'étude (à l'exception de l'hiver 2011-2012 où le pic se situait au mois de février et l'hiver 2014-2015 avec un pic en décembre). Des incidences élevées étaient aussi observées au printemps de chaque année d'étude. Les incidences les plus faibles étaient observées au cours des mois d'été à l'exception du mois de juillet 2013 (incidence la plus faible en août 2014 avec 1,6/100 000 personnes-années).

L'incidence par tranche d'âge est représentée sur la Figure n°7. L'incidence du PTI la plus élevée se situait pour les enfants de entre 1 et 2 ans (6,6/100 000 personnes-années). Une incidence élevée était retrouvée jusqu'à l'âge de 5 ans. L'incidence à partir de 6 ans était située entre 1,6 et 2,0/100 000 personnes-années.



**Figure 6 : Incidence saisonnière du PTI primaire chez les patients âgés de moins de 18 ans au cours de la période d'étude (2009-2015).**



**Figure 7 : Incidence par tranche d'âge du PTI primaire chez les patients âgés de moins de 18 ans au cours de la période d'étude (2009-2015).**

#### 4. Exposition vaccinale

Le Tableau 9 présente l'exposition aux différents vaccins des patients de l'étude au cours de la période de suivi. Au sein de la population d'étude, 68,8% des patients ont reçu au moins un vaccin au cours de la période de suivi et 41,4% ont reçu au moins un vaccin avant la date de diagnostic du PTI.

**Tableau 9 : Exposition vaccinale dans la population d'étude.**

Vaccins	Doses délivrées, n	Patients exposés, n (%)	Doses délivrées avant le PTI, n	Patients exposés avant le PTI, n (%)
Total	8 821	1 734 (68,8)	4 531	1 044 (41,4)
DTP (total)	2 692	1 516 (59,5)	1 353	796 (31,2)
DTP	386	348 (13,7)	115	112 (4,4)
DTP-Ca	644	583 (22,9)	116	113 (4,4)
DTP-Ca-Hib	629	430 (16,9)	431	327 (12,8)
DTP-Ca-Hib-VHB	1 033	515 (20,2)	691	423 (16,6)
ROR	1 216	757 (29,7)	611	492 (19,3)
Pneumocoque	1 443	695 (27,3)	938	520 (21,1)
Méningocoque C	778	689 (27,0)	276	266 (10,4)

Abréviations : DTP : Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite ; DTP-Ca : Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite-Coqueluche acellulaire, DTP-Ca-Hib : Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite-Coqueluche acellulaire-*Haemophilus influenzae* b, DTP-Ca-Hib-VHB : Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite-Coqueluche acellulaire-*Haemophilus influenzae* B-virus de l'Hépatite B.  
Abréviations : PTI : Purpura thrombopénie Immunologique

#### 5. Exposition incidente aux autres médicaments inducteurs du PTI

Au cours de la période d'étude, 93,1% des patients avaient au moins une exposition incidente aux autres médicaments inducteurs de PTI. Les expositions incidentes les plus fréquentes étaient l'exposition au paracétamol, à l'amoxicilline et à l'ibuprofène. Le Tableau 10 présente les expositions incidentes aux autres médicaments inducteurs de PTI des patients de la population de l'étude.

**Tableau 10 : Exposition incidente aux autres médicaments inducteurs de PTI dans la population d'étude.**

Médicaments inducteurs de PTI	Durant la période d'étude, n (%)	Avant le diagnostic de PTI, n (%)
Total	2 374 (93,1)	1 816 (71,2)
Acide valproïque	9 (0,4)	2 (0,08)
Amoxicilline	1 854 (72,7)	924 (36,2)
Ampicilline	0 (0)	0 (0)
Carbamazépine	3 (0,1)	0 (0)
Ethambutol	2 (0,08)	0 (0)
Halopéridol	1 (0,04)	0 (0)
Ibuprofène	1 276 (49,9)	682 (26,8)
Naproxène	43 (1,7)	13 (0,5)
Paracétamol	2 331 (91,4)	1 610 (63,2)
Phénytoïne	0 (0)	0 (0)
Pipéracilline	1 (0,04)	0 (0)
Quinine	0 (0)	0 (0)
Quinidine	0 (0)	0 (0)
Ranitidine	16 (0,6)	4 (0,2)
Rifampicine	9 (0,4)	0 (0)
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	159 (6,2)	37 (1,5)

Abréviation : PTI : Purpura thrombopénie Immunologique.

## B. Analyses comparatives

### 1. Analyses principales

Les Tableaux 11 et 12 présentent les résultats des analyses principales.

Une augmentation de l'occurrence du PTI suite à la vaccination contre le ROR a été retrouvée (aOR: 1,60, IC à 95%: 1,09-2,34 et aIRR: 1,30, IC à 95%: 0,95-1,80). Les analyses excluant les patients ayant une vaccination concomitante, notamment la vaccination contre le méningocoque, ont conduit à des résultats similaires (aOR: 1,66, IC à 95%: 1,02-2,71, aIRR: 1,39, IC à 95%: 0,80-2,42). Concernant le vaccin contre le méningocoque C, une augmentation de l'occurrence du PTI a également été retrouvée (aOR: 1,92, IC à 95%: 0,95-3,86 ; aIRR: 1,40, IC à 95%: 0,86-2,29). L'analyse menée chez les patients sans vaccination concomitante, notamment la vaccination ROR, a montré des résultats comparables mais avec un IC à 95% plus large du fait du faible nombre de patients inclus (aOR: 1,64, IC 95%: 0,57-4,71; aIRR: 1,64, IC 95%: 0,69 - 3,86). Aucune association significative n'a été retrouvée avec les vaccins contre le DTP±Ca±Hib±VHB et le pneumocoque.

**Tableau 11 : Association entre chaque type de vaccin et la thrombopénie immunologique (PTI). Analyses en *case cross-over* et *self-controlled case series* (analyses principales).**

Vaccins	<i>Case cross-over</i>						<i>Self-controlled case series</i>				
	Nombres de patients			aOR <sup>a</sup>	IC 95%		Nombres de patients		aIRR <sup>b</sup>	IC 95%	
	Exposé avant le PTI	Exposé en période cas/non exposé en période témoin	Non exposé en période cas/exposé en période témoin				Inclus dans l'analyse	Ayant un PTI pendant la période à risque			
<b>DTP-Ca-Hib-(VHB)</b>	371	41	52	0,78	0,51	1,19	320	71	0,76	0,57	1,01
<b>DTP-(Ca)</b>	157	19	15	1,14	0,56	2,33	105	2	-	-	-
<b>DTP</b>	80	6	6	0,99	0,31	3,15	52	1	-	-	-
<b>DTP-Ca</b>	80	13	10	1,06	0,43	2,62	57	1	-	-	-
<b>Pneumocoque</b>	277	47	50	0,97	0,64	1,46	309	82	0,92	0,70	1,20
<b>ROR</b>	309	72	46	1,60	1,09	2,34	292	60	1,30	0,95	1,80
<b>Méningocoque C</b>	128	25	13	1,92	0,95	3,86	193	23	1,40	0,86	2,29

Abréviations: aIRR: Rapport d'incidence relative ajusté (adjusted incidence rate ratio); aOR: Rapport de côte ajusté (adjusted odds ratio); IC: intervalle de confiance; DTP: vaccin diphtérie, tétanos et poliomyélite; DTP-(Ca): vaccin diphtérie, tétanos et poliomyélite et vaccin diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche acellulaire; DTP-Ca: vaccin diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche acellulaire; DTP-Ca-Hib-(VHB) :vaccin diphtérie, tétanos, poliomyélite, Haemophilus influenzae de type b et/ou hépatite B; ROR: vaccin rubéole, oreillons, rougeole

<sup>a</sup>Ajusté sur l'exposition aux médicaments inducteurs de Purpura Thrombopénique Immunologique et sur la saisonnalité.

<sup>b</sup>Ajusté sur la saisonnalité

**Tableau 12 : Association entre chaque type de vaccin en excluant les vaccinations concomitantes et la thrombopénie immunologique (PTI). Analyses en *case cross-over* et *self-controlled case series* (analyses principales).**

Vaccins	<i>Case cross-over</i>						<i>Self-controlled case series</i>				
	Nombres de patients			aOR <sup>a</sup>	IC 95%		Nombres de patients		aIRR <sup>b</sup>	IC 95%	
	Exposé avant le PTI	Exposé en période cas/non exposé en période témoin	Non exposé en période cas/exposé en période témoin				Inclus dans l'analyse	Ayant un PTI pendant la période à risque			
<b>DTP-Ca-Hib±VHB</b>	299	14	17	0,65	0,31	1,37	12	1	-	-	-
<b>DTP-(Ca)</b>	152	17	12	1,47	0,67	3,16	28	1	-	-	-
<b>DTP</b>	77	6	3	2,97	0,68	13,07	13	1	-	-	-
<b>DTP-Ca</b>	77	11	8	1,25	0,47	3,34	17	0	-	-	-
<b>Pneumocoque</b>	199	11	14	0,78	0,35	1,75	16	6	-	-	-
<b>ROR</b>	262	44	28	1,66	1,02	2,71	106	19	1,39	0,80	2,42
<b>Méningocoque C</b>	104	10	6	1,64	0,57	4,71	89	7	1,64	0,69	3,86

Abréviations: aIRR: Rapport d'incidence relative ajusté (adjusted incidence rate ratio); aOR: Rapport de côte ajusté (adjusted odds ratio); IC: intervalle de confiance; DTP: vaccin diphtérie, tétanos et poliomyélite; DTP-(Ca): vaccin diphtérie, tétanos et poliomyélite et vaccin diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche acellulaire; DTP-Ca: vaccin diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche acellulaire; DTP-Ca-Hib±VHB :vaccin diphtérie, tétanos, poliomyélite, Haemophilus influenzae de type b et/ou hépatite B ; ROR: vaccin rubéole, oreillons, rougeole.

<sup>a</sup>Ajusté sur l'exposition aux médicaments inducteurs de Purpura Thrombopénique Immunologique et sur la saisonnalité.

<sup>b</sup>Ajusté sur la saisonnalité

## 2. Analyses de sensibilité

Le Tableau 13 présente les résultats des analyses de sensibilité en *case cross-over*.

**Tableau 13 : Association entre chaque type de vaccination et la thrombopénie immunologique (PTI). Analyses en *case cross-over* (analyses de sensibilité).**

Vaccins	<i>Case cross-over</i>									
	8 semaines <sup>a</sup>					12 semaines <sup>a</sup>				
	Nombres de patients		aOR <sup>b</sup>	IC 95%		Nombres de patients		aOR <sup>b</sup>	IC 95%	
	Exposé en période cas/non exposé en période témoin	Non exposé en période cas/exposé en période témoin				Exposé en période cas/non exposé en période témoin	Non exposé en période cas/exposé en période témoin			
<b>DTP-Ca-Hib±VHB</b>	50	60	0,84	0,54	1,18	63	81	0,76	0,54	1,07
<b>DTP-Ca-Hib±VHB</b> sans vaccination concomitante	15	19	0,64	0,31	1,32	17	17	0,82	0,40	1,65
<b>DTP-(Ca)</b>	25	18	1,26	0,65	2,42	38	27	1,26	0,75	2,15
<b>DTP-(Ca)</b> sans vaccination concomitante	22	14	1,71	0,82	3,56	32	23	1,34	0,75	2,38
<b>DTP</b>	8	7	1,07	0,37	3,05	15	13	1,04	0,46	2,35
<b>DTP</b> sans vaccination concomitante	8	3	3,63	0,86	15,30	13	9	1,44	0,55	3,73
<b>DTP-Ca</b>	17	12	1,27	0,55	2,95	23	15	1,53	0,74	3,13
<b>DTP-Ca</b> sans vaccination concomitante	14	10	1,45	0,58	3,62	19	13	1,59	0,74	3,44
<b>Pneumocoque</b>	58	55	1,05	0,72	1,54	77	95	0,83	0,60	1,15
<b>Pneumocoque</b> sans vaccination concomitante ion	9	15	0,61	0,26	1,41	11	14	0,75	0,33	1,70
<b>ROR</b>	91	53	1,75	1,23	2,48	109	78	1,42	1,05	1,91
<b>ROR</b> sans vaccination concomitante	52	31	1,74	1,01	2,76	55	42	1,32	0,87	2,00
<b>Méningocoque C</b>	31	17	1,90	1,02	3,54	47	25	1,87	1,12	3,10
<b>Méningocoque C</b> sans vaccination concomitante	12	8	1,74	0,76	4,01	13	10	1,24	0,51	3,04

Abréviations: aOR: Rapport de côte ajusté (adjusted odds ratio); IC: intervalle de confiance; DTP: vaccin diphtérie, tétanos et poliomyélite; DTP-(Ca): vaccin diphtérie, tétanos et poliomyélite et vaccin diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche acellulaire; DTP-Ca: vaccin diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche acellulaire; DTP-Ca-Hib±VHB : vaccin diphtérie, tétanos, poliomyélite, Haemophilus influenzae de type b et/ou hépatite B ; ROR: vaccin rubéole, oreillons, rougeole.

<sup>a</sup>Durée de la période cas et de la période témoin

<sup>b</sup>Ajusté sur l'exposition aux médicaments inducteurs de Purpura Thrombopénique Immunologique et sur la saisonnalité.

Le Tableau 14 présente les résultats des analyses de sensibilité en *self-controlled case series*.

**Tableau 14 : Association entre chaque type de vaccination et la thrombopénie immunologique (PTI). Analyses en *self-controlled case series* (analyses de sensibilité).**

Vaccines	<i>Self-controlled case series</i>									
	8 semaines <sup>a</sup>					12 semaines <sup>a</sup>				
	Nombres de patients		aIRR <sup>b</sup>	95%CI		Nombres de patients		aIRR <sup>b</sup>	95%CI	
Inclus dans l'analyse	Ayant un PTI pendant la période à risque				Inclus dans l'analyse	Ayant un PTI pendant la période à risque				
<b>DTP-Ca-Hib±VHB</b>	320	90	0,84	0,64	1,08	320	114	0,87	0,68	1,12
<b>DTP-Ca-Hib±VHB</b> sans vaccination concomitante	11	1	-	-	-	8	1	-	-	-
<b>DTP-(Ca)</b>	105	3	-	-	-	105	4	-	-	-
<b>DTP-(Ca)</b> sans vaccination concomitante	28	1	-	-	-	27	1	-	-	-
<b>DTP</b>	52	2	-	-	-	52	3	-	-	-
<b>DTP</b> sans vaccination concomitante	13	1	-	-	-	12	1	-	-	-
<b>DTP-Ca</b>	57	1	-	-	-	57	1	-	-	-
<b>DTP-Ca</b> sans vaccination concomitante	17	0	-	-	-	17	0	-	-	-
<b>Pneumocoque</b>	309	106	1,01	0,79	1,30	309	138	1,12	0,88	1,44
<b>Pneumocoque</b> sans vaccination concomitante	15	6	-	-	-	15	6	-	-	-
<b>ROR</b>	292	78	1,56	1,12	2,05	292	97	1,54	1,15	2,06
<b>ROR</b> sans vaccination concomitante	102	24	1,60	0,94	2,72	86	28	2,33	1,33	4,11
<b>Méningocoque C</b>	193	28	1,40	0,88	2,23	193	44	2,12	1,40	3,22
<b>Méningocoque C</b> sans vaccination concomitante	88	8	1,51	0,66	3,44	79	12	3,80	1,65	8,75

Abréviations: aOR: Rapport de côte ajusté (adjusted odds ratio); IC: intervalle de confiance; DTP: vaccin diphtérie, tétanos et poliomyélite; DTP-(Ca): vaccin diphtérie, tétanos et poliomyélite et vaccin diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche acellulaire; DTP-Ca: vaccin diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche acellulaire; DTP-Ca-Hib±VHB :vaccin diphtérie, tétanos, poliomyélite, Haemophilus influenzae de type b et/ou hépatite B ; ROR: vaccin rubéole, oreillons, rougeole ; PTI : Purpura Thrombopénique Immunologique

<sup>a</sup>Durée de la période d'exposition à risque

<sup>b</sup>Ajusté sur la saisonnalité.

### 3. Nombre de cas chronologiquement compatibles avec la vaccination

Le nombre de cas chronologiquement compatibles avec la vaccination par million de doses délivrées était de 8,2 pour le pneumocoque, de 9,2 pour le DTP-Ca-Hib ± HBV, de 9,6 pour le vaccin méningococcique de type C et de 11,5 pour le vaccin ROR.

## V. Discussion

### A. Résumé des résultats

Cette étude populationnelle incluant 2 549 enfants atteints de PTI primaires incidents nécessitant des soins a confirmé une augmentation de l'occurrence du PTI après la vaccination contre le ROR pour les patients âgés de 10 à 24 mois. Une augmentation de l'occurrence du PTI après la vaccination contre le méningocoque du groupe C a également été retrouvée pour les patients âgés de 10 à 24 mois. Inversement, aucun risque accru de PTI n'a été observé avec tous les vaccins DTP, DTP-Ca, DTP-Ca-Hib ± HBV et pneumocoque.

### B. Comparaison des résultats aux connaissances actuelles

#### 1. Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients inclus dans la population de l'étude sont compatibles avec l'épidémiologie connue du PTI dans la population pédiatrique (5). En ce qui concerne les variations d'incidence du PTI au cours de l'année civile ainsi que celles par tranches d'âge, elles sont également en accord avec la littérature en France (2).

#### 2. Analyses comparatives

Notre étude confirme l'excès de survenue de PTI après vaccination contre le ROR. Nos résultats sont similaires dans les deux analyses principales (OR: 1,60, 95% IC: 1,09-2,34 et IRR: 1,30, 95% IC: 0,95-1,80, respectivement). Les analyses réalisées en excluant les patients ayant eu des covaccinations montrent également des résultats comparables bien qu'il s'agisse de situations peu communes et non recommandées. L'étude cas-témoins italienne précédemment citée a montré une augmentation du risque de 2,4 (95% IC: 1,2-4,7) mais été confrontée au biais de comparabilité entre les cas et les témoins (16). En effet, pour la tranche d'âge considérée, les témoins non vaccinés sont probablement différents des patients

vaccinés du fait de l'obligation vaccinale. En 2011, l'étude en *self-controlled case series* du consortium VAESCO a mis en évidence une estimation du risque proche de la nôtre avec un IRR de 2,1 (95% IC : 1,6-2,9) (19). Deux études autocontrôlées récentes ont quant à elles conclu à un risque plus important: l'étude de l'OMS, menée dans 49 hôpitaux de 16 pays et ayant inclus 183 patients atteints de PTI, a retrouvé un IRR de 5,6 (95% IC: 2,7-11,9) en *self-controlled risk interval* (analyse principale) et un OR de 4,7 (95% IC: 2,1-10,7) en *case cross-over* (20). La méthode de *self-controlled risk interval* n'incluait que les cas de PTI survenant au cours des 84 jours suivant la vaccination, ne permettant pas d'exclure un biais de sélection. De plus, les périodes d'intérêt étaient très restreintes, l'IRR comparait l'incidence du PTI survenant dans les 8-35 jours suivant la vaccination à l'incidence du PTI survenant entre 43 et 84 jours vaccination. Pour le *case cross-over*, une seule courte période témoin a été considérée (de 50 à 77 jours avant le diagnostic du PTI) pouvant conduire à une sous-estimation de l'exposition vaccinale au cours de la période témoin. De plus, les analyses n'ont pas été ajustées sur la saisonnalité ce qui peut conduire à une distorsion de l'estimation compte-tenu des variations saisonnières de l'incidence du PTI mais aussi des vaccinations. En 2012, l'étude en *self-controlled case series* menée par le CDC a mesuré le risque avec un IRR à 5,48 (IC 95%: 1,61-18,64) chez 197 patients PTI âgés de 12 à 19 mois (22). Cependant, seuls 6 cas de PTI survenus durant la période d'exposition au vaccin ROR ont été inclus dans l'analyse. Nous confirmons également que le nombre de cas de PTI chronologiquement compatibles avec la vaccination ROR est très faible (11 cas pour un million de doses délivrées). S'agissant du nombre de cas représentant le pire scénario, à savoir que tous ces cas soient imputables à la vaccination, il surestime la probabilité du réel PTI post-vaccinal et doit être comparé au risque de PTI suite à l'infection, estimé précédemment à 1/6 000 pour la rougeole, à 1/3 000 pour la rubéole et plus rarement pour les oreillons (13).

Pour le vaccin contre le méningocoque du groupe C, un excès de survenue de PTI après vaccination a également été retrouvé (OR : 1,92, IC 95% : 0,95 - 3,86 ; IRR : 1,40, IC 95% : 0,86-2,29). Cependant, peu d'événements concourent à l'estimation du risque, notamment dans les analyses sans vaccination concomitante. Cet effet indésirable est rarement rapporté dans la littérature et seule une étude de très faible puissance a été publiée, montrant néanmoins une tendance à une association avec une estimation du risque proche de celle de notre étude (21). Par ailleurs, 51 cas de PTI considérés comme imputables à la vaccination contre le

méningocoque C, ainsi que 28 cas de «purpura thrombocytopénique» et 43 cas de «thrombocytopénie» ont été enregistrés entre 1993 et juin 2018 dans Vigibase®, la base de données de pharmacovigilance de l'OMS (39). La plupart de ces cas ont été déclarés à partir de l'année 2010. Ce faible nombre de cas est à mettre en parallèle avec la faible couverture vaccinale de la population générale au cours de la période d'étude en France. En effet, 48,0% des enfants de moins de 24 mois ont été vaccinés en 2011 et 68,2% en 2015 (40). Les cas de PTI chronologiquement compatibles avec le vaccin contre le méningocoque C restent faibles (9,6 cas pour un million de doses délivrées). Au cours de la période d'étude, les vaccins dirigés contre les autres souches de méningocoques (groupe B et A, C, W135, Y) n'étaient pas commercialisés, les risques spécifiques n'ont donc pas pu être évalués. Ces résultats concernant le vaccin contre le méningocoque ne remettent pas en cause l'intérêt de la prévention via la vaccination d'une infection aussi grave que l'infection à *Neisseria meningitidis*.

Il est important de noter que l'augmentation du nombre de PTI après les vaccinations ROR et méningococcique C doit être interprétée à la lumière de l'augmentation de l'incidence du PTI aux alentours de 12 mois, c'est-à-dire correspondant à la période pendant laquelle les deux vaccins sont recommandés. Par conséquent, une association temporelle ne peut être exclue, du moins en partie, dans l'estimation du risque associé à ces deux vaccins.

Enfin, nos résultats sont rassurants en ce qui concerne les vaccins contre le pneumocoque, le DTP, le DTP-Ca, le DTP-Ca-Hib ainsi que le DTP-Ca-Hib +/- VHB. Il s'agit de la première étude ayant évalué l'association entre ces vaccins et le risque de survenue de PTI avec une puissance statistiquement suffisante. Précédemment, l'étude américaine du CDC avait inclus un très faible nombre de cas exposés (de 0 à 5) ne permettant pas de conclure quant à ce risque (22).

### C. Forces de l'étude

Cette étude populationnelle en France a été réalisée sur la base de données de l'Assurance Maladie, le SNDS, couvrant virtuellement l'exhaustivité des bénéficiaires de soins en France. L'algorithme d'identification des cas incidents primaires de PTI a été validé au sein de l'ensemble d'une région (la région Midi-Pyrénées) par retour au dossier clinique (étude

EVALITIS) (30). Notre étude a été réalisée dans la plus grande cohorte d'enfants atteints de PTI à ce jour.

L'utilisation de deux méthodes où le patient est son propre témoin (*case cross-over* et *self-controlled case series*) permet un auto-ajustement permettant de s'affranchir, avec une puissance statistique satisfaisante, des facteurs de confusion potentiels qui sont non mesurables dans la base de données médico-administratives du SNDS (par exemple les antécédents familiaux de maladie auto-immune, les facteurs environnementaux, les conditions socio-économiques)

Les hypothèses liées à la méthode de *case cross-over* sont respectées. L'exposition vaccinale est une exposition aiguë. L'intervalle de temps court entre la période cas et la période témoin antérieure (3 mois) permet de considérer comme négligeable les biais de confusion dépendants du temps ainsi que la probabilité importante d'une tendance à l'exposition entre les deux périodes. L'ajustement sur la saisonnalité permet de prendre en compte des variations calendaires d'apparition du diagnostic de PTI ainsi que de la saisonnalité vaccinale (par exemple, plus faible probabilité de vaccination au cours des mois d'été et plus importantes en périodes de rentrée scolaire).

Concernant la méthode de *self-controlled case series*, la censure de la période de suivi à l'évènement ne respecte pas le principe de base de la méthode initialement décrite par Farrington (17). Cependant, cela permet de s'affranchir de la variation de probabilité de vaccination après la survenue d'une maladie auto-immune pouvant biaiser les résultats ainsi que de la chronicisation de la maladie et l'absence d'identification des récurrences.

Cette étude possède une puissance statistique importante avec inclusion de nombreux cas exposés au sein des analyses. Pour le *case cross-over*, ont été inclus de 80 (vaccin contre DTP) à 357 (vaccin contre DTP-Ca-Hib +/- VHB) cas exposés et pour le *self-controlled case series* de 77 à 299, respectivement. Il s'agit donc de l'étude mesurant l'association entre vaccination et survenue de PTI ayant inclus le plus de cas exposés et possédant donc la meilleure puissance statistique.

La cohérence de nos résultats en *case cross-over* et en *self-controlled case series* concernant l'évaluation de l'incidence de PTI suite à la vaccination ROR avec les études précédemment publiés permet une validation externe de nos méthodes. Cependant, nous ne

pouvons pas exclure certains résultats statistiquement significatifs en raison de tests multiples.

#### D. Limites de l'étude

Cette étude se confronte aux limites inhérentes à l'utilisation des bases de données médico-administratives de l'Assurance Maladie.

Premièrement, l'utilisation de bases de données médico-administratives sans données cliniques peut conduire à des erreurs d'identification des patients atteints de PTI primaires incidents ainsi que de leur date de début. Les méthodes autocontrôlées nécessitent des datations précises des événements et ce biais peut conduire à une distorsion de l'estimation. Cependant, l'algorithme utilisé pour identifier les cas de PTI incidents a montré une très bonne valeur prédictive positive avec une VPP de 95,8% (IC 95%: 92,8-98,8) pour l'identification de la date de diagnostic et de 91,8% (IC 95%: 88,1-99,5) pour l'identification de la date exacte des premiers symptômes de PTI chez les enfants (30). En outre, l'utilisation de cet algorithme ne permet pas d'exclure des erreurs résiduelles sur la date de début du PTI, une vaccination dans le mois suivant le diagnostic étant toutefois hautement improbable en pratique clinique.

Il en est de même pour la datation des expositions. Pour cette étude, comme pour la majorité des études de pharmaco-épidémiologie sur les vaccins conduites sur des bases de données médico-administratives, la date de délivrance et de remboursement du vaccin a été considérée comme étant la date d'administration au patient. Cependant, cela n'est pas toujours le cas dans la pratique courante. Ceci peut également conduire à une distorsion de l'estimation. Afin de tenir compte de ce biais, une analyse complémentaire en *case cross-over* avec les dates de consultation à la place des dates de remboursement a été réalisée pour le vaccin contre le pneumocoque et a montré des résultats similaires (données non démontrées). De plus, les résultats similaires des analyses de sensibilité avec des périodes cas et témoin pour le *case cross-over* et des périodes d'exposition pour *le self-controlled case series* de 8 et 12 semaines permettent de relativiser l'importance de ce biais.

Troisièmement, pour les autres médicaments inducteurs de PTI, comme pour les vaccins, délivrance et remboursement ne signifient pas toujours que le médicament a été pris par le patient. De plus, le paracétamol et l'ibuprofène ne sont pas soumis à prescription médicale obligatoire. Toutes les délivrances de ces deux médicaments ne sont donc pas

colligées dans le SNDS ce qui conduit probablement à une sous-estimation de l'exposition incidente à ces médicaments.

Enfin, nous n'avons pas pu évaluer le risque avec certains vaccins, notamment le vaccin contre le papillomavirus, l'hépatite B seul et la tuberculose en raison du peu de patients exposés avant le diagnostic de PTI au cours de la période d'étude (données non démontrées).

## E. Perspectives

Notre étude s'inscrit dans un large projet de pharmaco-épidémiologie axé autour du PTI. Il repose sur une extraction annuelle des données du SNDS sur une période de 10 ans permettant de créer la cohorte nationale des patients atteints de PTI primaires incidents nécessitant de soins à partir de 2009. Nos résultats confirment l'intérêt de l'utilisation des méthodologies auto-contrôlées pour la mesure du risque d'apparition de maladie auto-immune telle que le PTI après vaccination. Nous n'avons pu mesurer le risque pour tous les types de vaccins par manque de puissance. Une étude ultérieure sur une période d'étude plus importante permettant l'inclusion d'un plus grand nombre de cas exposés permettra d'évaluer ce risque.

Nous souhaitons également appliquer ces méthodes pour évaluer le risque dans la population adulte et notamment pour le vaccin contre la grippe. A notre connaissance, dans la littérature, seules deux études ont évalué le risque de PTI post-vaccin antigrippal chez les adultes :

- Une étude cas-témoin allemande ayant mis en évidence que la vaccination contre la grippe était une cause probable de PTI (OR 3.8 95% IC 1.5- 9.1) (41). Cependant, cette étude a inclus un faible nombre de cas (seulement 169 cas de PTI aigus) et présente de nombreux biais : biais de confusion (différence statistiquement significative d'âge moyen entre les cas et les témoins), biais de mémorisation (recueil d'expositions à l'aide d'un questionnaire) et un faible ajustement sur les médicaments associés.

- Une étude cas-témoin française n'ayant pas mis en évidence d'excès de risque d'apparition de PTI dans les 6 à 12 mois suite à une vaccination (tous les vaccins commercialisés en France ont été inclus) (OR 1.0 95% IC 0.7-1.4) ni dans les 2 mois (OR 1.3 95% IC 0.7-2.3) (42). Une tendance à la diminution (non significative) du risque avec le vaccin

contre la grippe a été trouvée. Cette étude a été réalisée à partir de 198 cas de PTI incidents et 878 témoins ajustés sur l'âge et le genre. La faible puissance de cette étude ne permet pas de mettre en évidence de manière significative une modification de faible ampleur du risque.

## VI. Conclusion

Cette étude populationnelle confirme un excès de survenue de PTI après vaccination contre le ROR dans la population pédiatrique. Un excès d'incidence de PTI a également été mis en évidence après le vaccin contre le méningocoque de type C. Aucun risque n'a été retrouvé avec le vaccin contre le pneumocoque ni contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite seul (DTP, vaccin trivalent) ainsi qu'en association à la coqueluche (DTP-Ca, vaccin quadrivalent), l'*Haemophilus influenzae* de type B et l'Hépatite B (DTP-Ca-Hib +/- VHB, vaccins pentavalent et hexavalent).

Quel que soit le type de vaccin considéré, le PTI post-vaccinal reste un événement très rare ne devant pas remettre en cause l'intérêt des politiques de vaccination dans la prévention de certaines infections.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386-93.
2. 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(22):3308-15.
3. Bennett D, Hodgson ME, Shukla A, Logie JW. Prevalence of diagnosed adult immune thrombocytopenia in the United Kingdom. *Adv Ther*. 2011;28(12):1096-104.
4. 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(6):493-500.
5. Kühne T. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood. *Hamostaseologie*. 2017;37(1):36-44.
6. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2002;346(13):995-1008.
7. Landgren O, Gridley G, Fears TR, Caporaso N. Immune thrombocytopenic purpura does not exhibit a disparity in prevalence between African American and White veterans. *Blood*. 2006;108(3):1111-2.
8. Rand ML, Wright JF. Virus-associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci*. 1998;19(3):253-9.
9. Reese JA, Li X, Hauben M, Aster RH, Bougie DW, Curtis BR, et al. Identifying drugs that cause acute thrombocytopenia: an analysis using 3 distinct methods. *Blood*. 2010;116(12):2127-33.
10. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;153-8.
11. Audia S, Lorcerie B, Godeau B, Bonnotte B. [Pathophysiology of immune thrombocytopenia]. *Rev Med Interne*. 2011;32(6):350-7.
12. Cines DB, Cuker A, Semple JW. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Presse Med*. 2014;43:e49-e59.
13. Perricone C, Ceccarelli F, Neshet G, Borella E, Odeh Q, Conti F, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: a review of reported cases. *Immunol Res*. 2014;60(2-3):226-35.
14. Moulis G, Sommet A, Sailler L, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L, the French Association of Regional Pharmacovigilance Centers. Drug-induced immune thrombocytopenia: A descriptive survey in the French Pharmacovigilance database. *Platelets*. 2012;23(6):490-4.
15. Black C, Kaye JA, Jick H. MMR vaccine and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55(1):107-111.

16. Bertuola F, Morando C, Menniti-Ippolito F, Da Cas R, Capuano A, Perilongo G, et al. Association between drug and vaccine use and acute immune thrombocytopenia in childhood: a case-control study in Italy. *Drug Saf.* 2010;33(1):65-72.
17. Farrington P, Rush M, Miller E, Pugh S, Colville A, Flower A, et al. A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. *The Lancet.* 1995;345(8949):567-9.
18. Miller E, Waight P, Farrington C, Andrews N, Stowe J, Taylor B. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child.* 2001;84(3):227-9.
19. Andrews N, Stowe J, Miller E, Svanström H, Johansen K, Bonhoeffer J, et al. A collaborative approach to investigating the risk of thrombocytopenic purpura after measles–mumps–rubella vaccination in England and Denmark. *Vaccine.* 2012;30(19):3042-6.
20. Perez-Vilar S, Weibel D, Sturkenboom M, Black S, Maure C, Castro JL, et al. Enhancing global vaccine pharmacovigilance: Proof-of-concept study on aseptic meningitis and immune thrombocytopenic purpura following measles-mumps containing vaccination. *Vaccine.* 2018;36(3):347-54.
21. Andrews N, Stowe J, Miller E, Taylor B. Post-Licensure Safety of the Meningococcal Group C Conjugate Vaccine. *Hum Vaccin.* 2007;3(2):59-63.
22. O’Leary ST, Glanz JM, McClure DL, Akhtar A, Daley MF, Nakasato C, et al. The Risk of Immune Thrombocytopenic Purpura After Vaccination in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2012;129(2):248-55.
23. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne.* 2015;36(6):411-7.
24. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d’information interrégimes de l’Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2017;65 Suppl 4:S149-67.
25. Palmaro A, Moulis G, Despas F, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies. *Fundam Clin Pharmacol.* 2016;30(6):616-24.
26. 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(8):954-62.
27. Moulis G, Sailler L, Adoue D, Lapeyre-Mestre M. Pharmacoepidemiology of Immune Thrombocytopenia: protocols of FAITH and CARMEN studies. *Therapie.* 2014;69(5):437-48.
28. Moulis G, Germain J, Adoue D, Beyne-Rauzy O, Derumeaux H, Sailler L, et al. Validation of immune thrombocytopenia diagnosis code in the French hospital electronic database. *Eur J Intern Med.* 2016;32:e21-2.
29. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115(2):168-86.

30. Mezaache S, Derumeaux H, Ferraro P, Capdepon P, Steinbach J-C, 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(4):344-9.
31. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009;113(26):6511-21.
32. Le calendrier vaccinal. Ministère des Solidarités et de la Santé. Disponible sur : <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>. Consulté le 03 septembre 2018.
33. ameli.fr. Données mensuelles et annuelles sur les médicaments remboursés par l'Assurance Maladie. Medic'AM. Disponible sur : <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-2008-2013.php>. Consulté le 03 septembre 2018.
34. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol*. 1991;133(2):144-53.
35. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Sailler L. Infections in non-splenectomized persistent or chronic primary immune thrombocytopenia adults: risk factors and vaccination effect. *J Thromb Haemost*. 2017;15(4):785-91.
36. Haute Autorité de Santé - ALD n° 2 - Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_896095/fr/ald-n-2-purpura-thrombopenique-immunologique-de-l-enfant-et-de-l-adulte](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_896095/fr/ald-n-2-purpura-thrombopenique-immunologique-de-l-enfant-et-de-l-adulte). Consulté le 03 septembre 2018.
37. Hawken S, Potter BK, Little J, Benchimol EI, Mahmud S, Ducharme R, et al. The use of relative incidence ratios in self-controlled case series studies: an overview. *BMC Med Res Methodol*. 2016;16(1):126.
38. ameli.fr - Pratiques et Organisation des Soins 2009 n°3. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sante-publique-pratiques-et-organisation-des-soins/les-articles-de-la-revue/pratiques-et-organisation-des-soins-2009-n-3/echantillon-generaliste-de-beneficiaires.php>. Consulté le 03 septembre 2018.
39. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Inf J*. 2008;42(5):409-19.
40. Synthèse des couvertures vaccinales chez l'enfant de 2 ans. Santé Publique France. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Synthese-des-couvertures-vaccinales-chez-l-enfant-de-2-ans>. Consulté le 03 septembre 2018.
41. Garbe E, Andersohn F, Bronder E, Salama A, Klimpel A, Thomae M, et al. Drug-induced immune thrombocytopenia: results from the Berlin Case–Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):821-32.
42. Grimaldi-Bensouda L, Michel M, Aubrun E, Leighton P, Viallard J-F, Adoue D, et al. A case-control study to assess the risk of immune thrombocytopenia associated with vaccines. *Blood*. 2012;120(25):4938–4944.

## RESUME

### Objectif

Dans la population pédiatrique, l'association entre la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) et l'apparition de Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) a été montrée. Le risque avec les autres types de vaccins n'est à l'heure actuelle pas connu. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'association entre les vaccinations recommandées chez l'enfant en France (ROR, diphtérie-tétanos-poliomyélite ± coqueluche ± *Haemophilus influenzae* de type b ± Hépatite B, méningocoque C et pneumocoque) et l'apparition de PTI dans la population pédiatrique.

### Méthodes

La population de l'étude était la cohorte des patients âgés de moins de 18 ans nouvellement diagnostiqués pour un PTI primaire entre juillet 2009 et juin 2015 en France. Ces patients ont été identifiés au sein de la base de données nationale de l'assurance maladie à l'aide d'un algorithme validé. Deux méthodes auto-contrôlées ont été utilisées : un *case cross-over* et un *self-controlled case series*. La période cas / période d'exposition à risque correspondait aux 6 semaines précédant l'apparition du PTI / après exposition au vaccin, respectivement. Les rapports de cote ajustés (aOR) et les rapports d'incidence relative ajustés (aIRR), respectivement, ont été calculés. Des analyses de sensibilité ont été effectuées en utilisant des périodes d'intérêt de 8 et 12 semaines. Nous avons calculé le nombre de cas de PTI chronologiquement compatibles avec la vaccination (6 semaines suivant la vaccination) divisé par le nombre de doses de vaccin délivrées dans la population pédiatrique en France au cours de la période d'étude.

### Résultats

La population étudiée comprenait 2 549 enfants atteints de PTI. Le risque d'apparition de PTI était augmenté avec le vaccin ROR (aOR: 1,60, IC à 95%: 1,09-2,34, aIRR: 1,30, IC à 95%: 0,95-1,80) ainsi qu'avec le vaccin contre le méningocoque de type C (aOR: 1,92, IC à 95%: 0,95- 3,86, aIRR: 1,40, IC à 95%: 0,86-2,29). Aucune association significative n'a été trouvée avec les autres vaccins. Le nombre de cas chronologiquement compatibles avec la vaccination variait de 8,2 à 11,5 / 10<sup>6</sup> doses de vaccins.

### Conclusion

Cette étude a montré une augmentation de l'occurrence du PTI après vaccination contre le ROR et le méningocoque du groupe C, et est rassurante pour les autres vaccins. Un lien chronologique avec le pic d'incidence de PTI à l'âge d'un an peut participer à ces résultats. Le PTI induit par un vaccin reste un événement très rare.

## *Serment de Galien*

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »



## **ABSTRACT**

### **Risk of vaccine-induced immune thrombocytopenia in children. Nationwide case cross-over and self-controlled case series studies in France.**

#### **Objective**

In children, the association of measles, mumps and rubella (MMR) vaccination with immune thrombocytopenia (ITP) occurrence and has been shown. The risk with other vaccines is still not known. This study was aimed at assessing the association of recommended vaccinations (MMR, Diphtheria-Tetanus-Poliomyelitis ± Pertussis ± *Haemophilus influenzae type b* ± Hepatitis B virus, meningococcus C and pneumococcus) in children with ITP occurrence.

#### **Methods**

Study population was the cohort of all children (<18 years) newly diagnosed for primary ITP between July 2009 and June 2015 in France, identified using a validated algorithm in the nationwide health insurance database. We used two self-controlled designs: a case cross-over (CCO) and a self-controlled case series (SCCS). The case period/risk period consisted in the 6 weeks before ITP onset/following vaccine exposure, respectively. Adjusted odds ratios (aORs) and incidence rate ratios (aIRRs), respectively, were computed. Sensitivity analyses were conducted using 8- and 12-week periods. We also calculated the number of ITP cases occurring during the 6 weeks after vaccination divided by the number of vaccine doses dispensed in the French children population during the study period.

#### **Results**

The study population included 2549 ITP children. The risk of ITP was increased with the MMR vaccine (aOR: 1.60, 95%CI: 1.09-2.34; aIRR: 1.30, 95%CI: 0.95-1.80) and the meningococcal vaccine (aORR: 1.92, 95%CI: 0.95-3.86; aIRR: 1.40, 95%CI: 0.86-2.29). No significant association was found with other vaccines. The number of cases in the 6 weeks following vaccination ranged from 8.2 to 11.5/10<sup>6</sup> doses of vaccines.

#### **Conclusion**

This study demonstrated an increased occurrence of ITP after MMR and meningococcal C vaccines, and is reassuring for other vaccines. For the MMR and meningococcal c vaccine, we could not totally exclude a chronological link with the peak of ITP incidence at the age of one year in these results. Vaccine-induced ITP is a very rare event.

**AUTEUR :** Margaux LAFAURIE

**TITRE :** Risque de Purpura Thrombopénique Immunologique post-vaccinal dans la population pédiatrique : *case cross-over* et *self-controlled case series*. Etude populationnelle en France.

**DIRECTEURS DE THESE :** Dr Guillaume MOULIS et Pr Agnès Sommet

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE :** Le 5 octobre 2018 à Toulouse

---

## RESUME EN FRANCAIS

**Objectif :** Dans la population pédiatrique, l'association entre la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) et l'apparition de Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) a été montrée. Le risque avec les autres types de vaccins n'est à l'heure actuelle pas connu. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'association entre les vaccinations recommandées chez l'enfant en France (ROR, diphtérie-tétanos-poliomyélite ± coqueluche ± *Haemophilus influenzae* de type b ± hépatite B, méningocoque C et pneumocoque) et l'apparition de PTI dans la population pédiatrique.

**Méthodes :** La population de l'étude était la cohorte des patients âgés de moins de 18 ans nouvellement diagnostiqués pour un PTI primaire entre juillet 2009 et juin 2015 en France. Ces patients ont été identifiés au sein de la base de données nationale de l'assurance maladie à l'aide d'un algorithme validé. Deux méthodes auto-contrôlées ont été utilisées : un *case cross-over* et un *self-controlled case series*. La période cas / période d'exposition à risque correspondait aux 6 semaines précédant l'apparition du PTI / après exposition au vaccin, respectivement. Les rapports de cote ajustés (aOR) et les rapports d'incidence relative ajustés (aIRR), respectivement, ont été calculés. Des analyses de sensibilité ont été effectuées en utilisant des périodes d'intérêt de 8 et 12 semaines. Nous avons calculé le nombre de cas de PTI chronologiquement compatibles avec la vaccination (6 semaines suivant la vaccination) divisé par le nombre de doses de vaccin délivrées dans la population pédiatrique en France au cours de la période d'étude.

**Résultats :** La population étudiée comprenait 2 549 enfants atteints de PTI. Le risque d'apparition de PTI était augmenté avec le vaccin ROR (aOR: 1,60, IC à 95%: 1,09-2,34, aIRR: 1,30, IC à 95%: 0,95-1,80) ainsi qu'avec le vaccin contre le méningocoque (aOR: 1,92, IC à 95%: 0,95- 3,86, aIRR: 1,40, IC à 95%: 0,86-2,29). Aucune association significative n'a été trouvée avec les autres vaccins. Le nombre de cas chronologiquement compatibles avec la vaccination variait de 8,2 à 11,5 / 10<sup>6</sup> doses de vaccins.

**Conclusion :** Cette étude a montré une augmentation de l'occurrence du PTI après vaccination contre le ROR et le méningocoque du groupe C, et est rassurante pour les autres vaccins. Un lien chronologique avec le pic d'incidence de PTI à l'âge d'un an peut participer à ces résultats. Le PTI induit par un vaccin reste un événement très rare.

---

**MOTS-CLES** Pharmaco-épidémiologie, Thrombopénie Immunologique, Vaccination, Population pédiatrique, Méthodes auto-contrôlées.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE** Mémoire du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie Hospitalière

---

## INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier - Toulouse III - Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
35 chemin des Maraîchers  
31062 TOULOUSE CEDEX