

Epidémiologie des maladies auto-immunes

**Surveillance et évaluation
des facteurs de risque médicamenteux
dans PGRx- Maladies auto-immunes**

Lamiae Grimaldi-Bensouda

LA-SER

DU Maladies systémiques et auto-immunes

16 Décembre 2016

Plan

- 1) Pourquoi PGRx?
- 2) Méthode
 - 1) La méthodologie cas-référent
 - 2) Les cas dans PGRx
 - 3) Les référents dans PGRx
 - 4) Mesure de l'exposition médicamenteuse
- 3) Application aux maladies auto-immunes
- 4) Limites et Intérêt

Pourquoi PGRx?

- Risk Management Plans (EMA)
- Risk Evaluation of Medicines & Strategies (US FDA)
- Plans de Gestion des Risques (AFSSAPS)
- ISP (DGS)

RETRAITS de MEDICAMENTS 1963-2005

Troubles du rythme, infarctus, AVC	19 %
Agranulocytose, aplasie médullaire	17 %
Hépatites aiguës	17 %
Carcinogénicité exp., leucémies	9 %
Stevens Johnson, photosensibilité	7 %
Insuffisance rénale aiguë	5 %
Troubles neuro, démyélinisation	5 %
Malformations, tests	5 %
Divers: Rhabdomyolyse, interactions, anaphylaxie, invagination intestin...	17 %

75% des crises sur quelques événements:
- Rares ou
- Retardés dans le temps

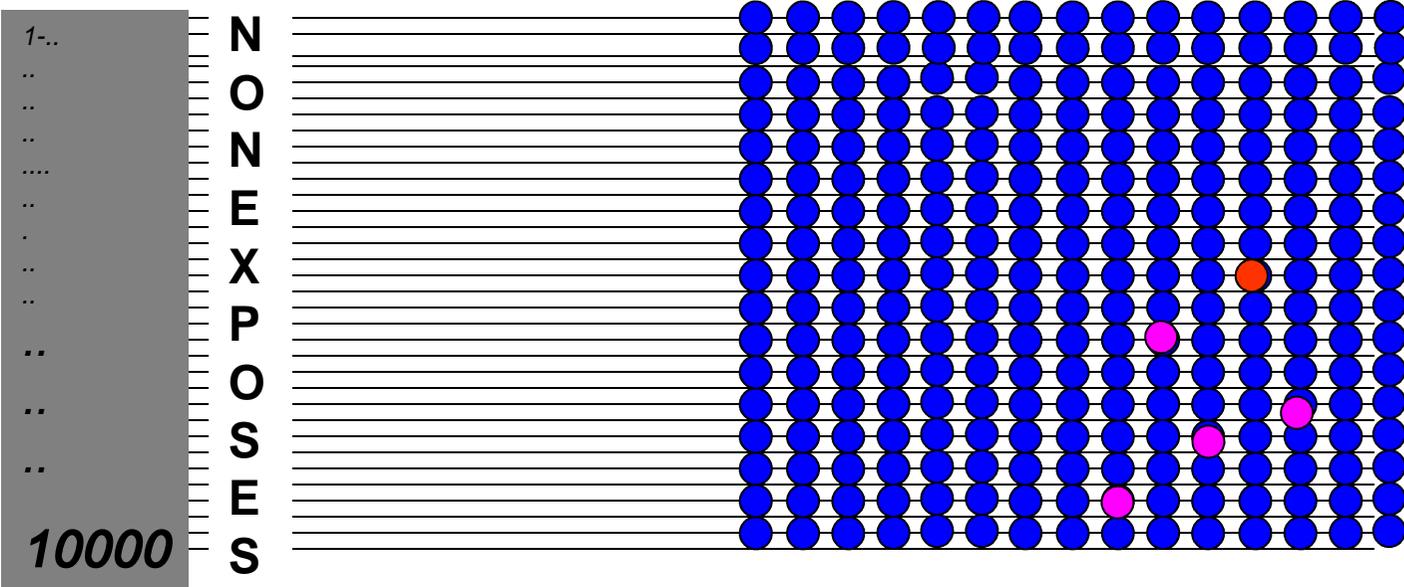
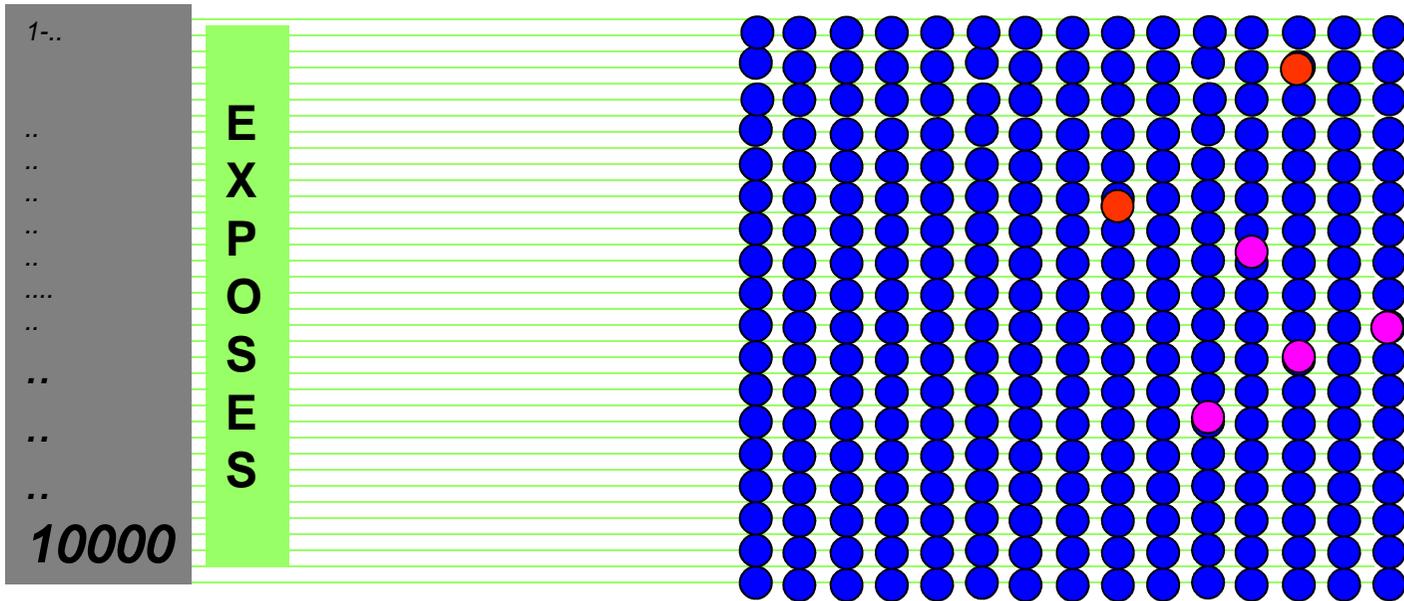
Pourquoi PGRx?

- CNAM: base de données administrative, données de remboursement; croisement avec données médicales?; accès?
- Les autres bases de données existantes (GPRD, HMO...) n'ont pas la puissance ou la spécificité suffisante pour de tels événements

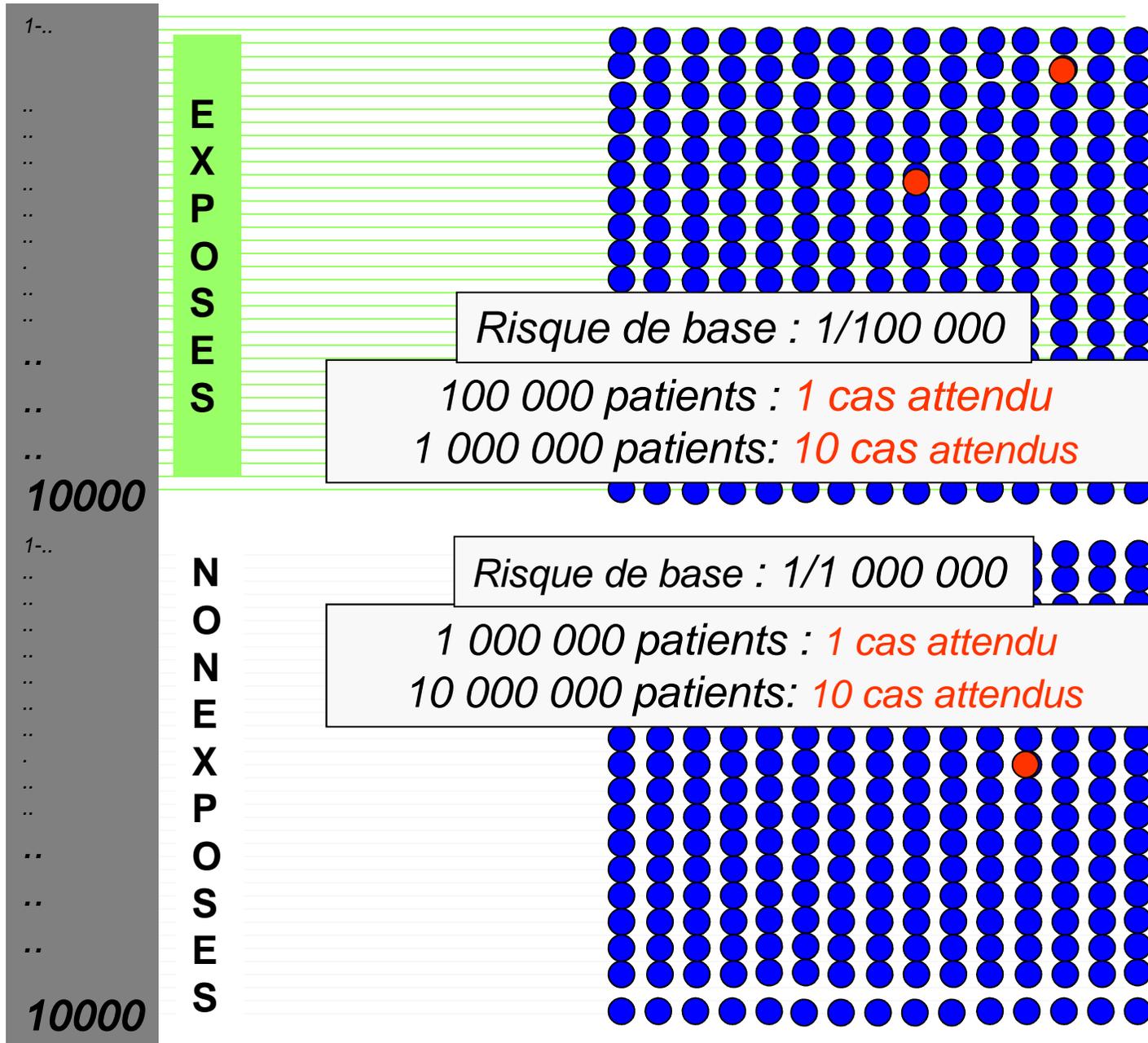
Manque de spécificité dans les bases de données existantes

- Diagnostics non confirmés
- Manque de données sur les pathologies visées (présentation, sévérité...)
- Co-morbidités non confirmées
- Quasi-absence des facteurs de confusion individuels (tabac, BMI...)
- Quasi-absence d'information sur les antécédents familiaux
- Pas de données sur les OTC

Bases de données administratives: manque de spécificité



Cohortes et Essais: manque de puissance



CPRD

N patients dans CPRD: 5,000,000

Exposition chez les témoins: 20%

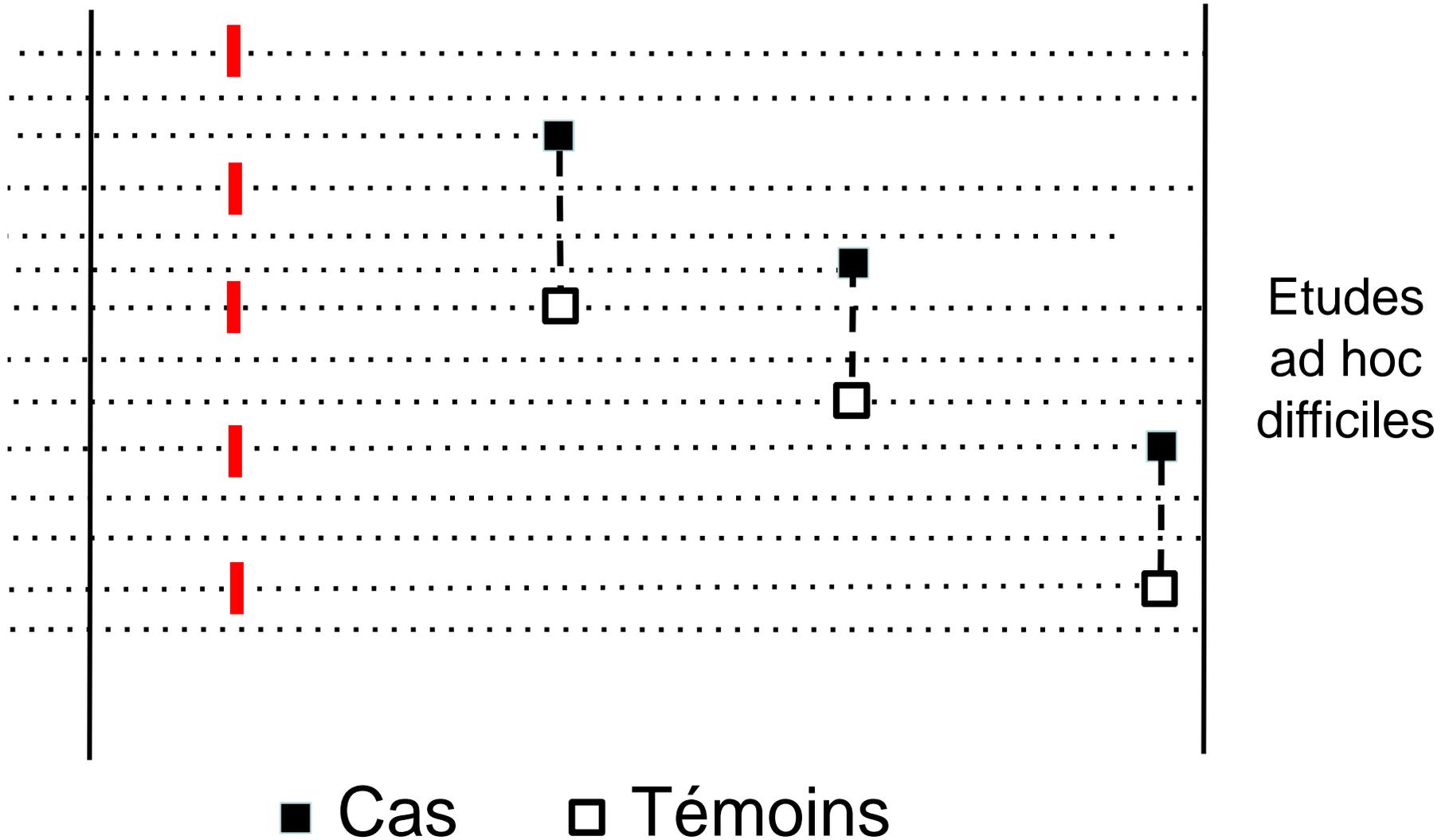
Risque de base: 1/20 000

N femmes 14-25 ans: 200 000

	Année 1	Année 2	Année 3
N Cas attendus	10	+1	+1
Odds ratio détectables	5.3	5.3	5.2
Excès de risque			0,0001

Cas-témoins

Vaccination



Cas-témoins

Risque de base: 1/20 000

Exposition chez les témoins : 20%

N Cas collectés femmes 14-25	25	50	75	100
Odds ratio détectables	3.1	2.5	2.0	1.8
Excès de risque	0,0001		0,00005	

Les méthodes cas-témoins: Pourquoi?

- Maladies peu fréquentes
- Spécificité des diagnostics importante

Les méthodes cas-témoins *systematiques*: Pourquoi?

- Minimisation des biais
- Efficience

Exemples:

- Santé travail: Siemiaticki (tous cancers, matrice emplois-expositions, témoins ad hoc)
- Pharmaco-épidémiologie: Slone (plusieurs pathologies systématiques, expositions standardisées, témoins ad hoc)

→ Concentration sur biais de sélection (des cas) et mesure des expositions (biais de mémoire)

Plan

1) Pourquoi PGRx?

2) Méthode

1) La méthodologie cas-référent

2) Les cas dans PGRx

3) Les référents dans PGRx

4) Mesure de l'exposition médicamenteuse

3) Application aux maladies auto-immunes

4) Limites et Intérêt

PGRx est une systématisation de la méthodologie cas-témoin utilisée dans l'IPPHS (International Primary Pulmonary Hypertension Study)

The New England Journal of Medicine

© Copyright, 1996, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 335

AUGUST 29, 1996

NUMBER 9



APPETITE-SUPPRESSANT DRUGS AND THE RISK OF PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION

LUCIEN ABENHAIM, M.D., YOLA MORIDE, PH.D., FRANÇOIS BRENOT, M.D.,* STUART RICH, M.D., JACQUES BENICHOU, M.D.,
XAVIER KURZ, M.D., TIM HIGENBOTTAM, M.D., CELIA OAKLEY, M.D., EMIL WOUTERS, M.D., MICHEL AUBIER, M.D.,
GERALD SIMONNEAU, M.D., AND BERNARD BEGAUD, M.D.,
FOR THE INTERNATIONAL PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION STUDY GROUP†

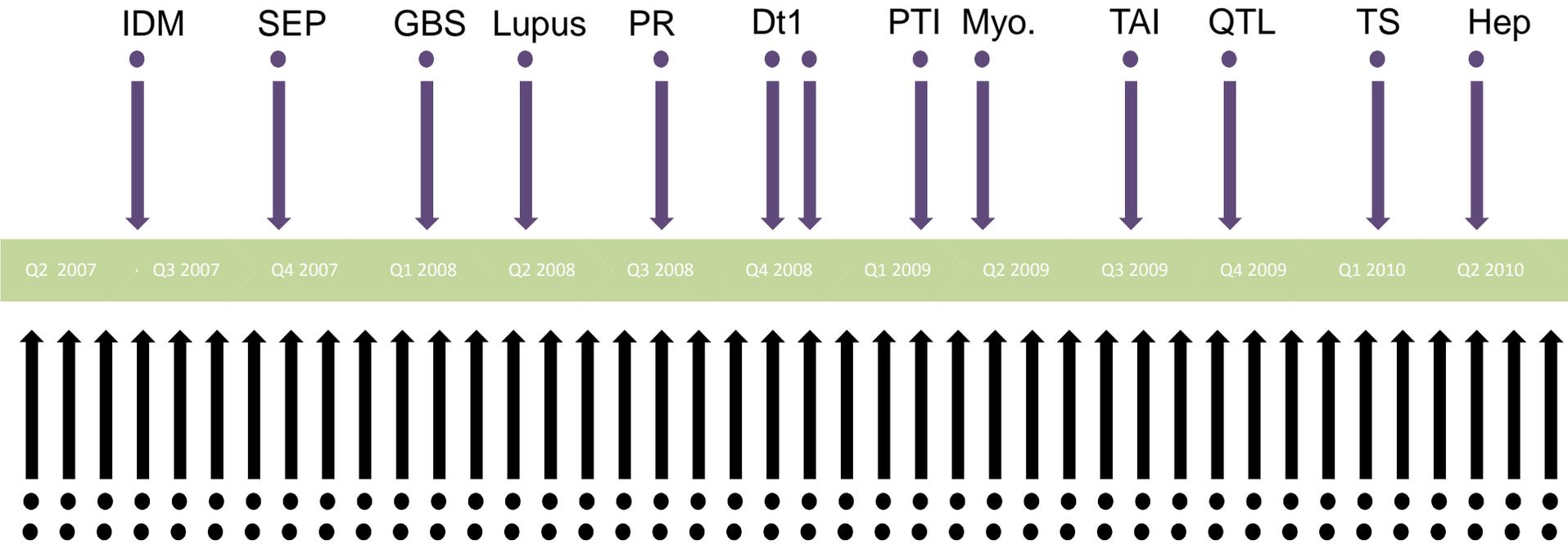
ABSTRACT

Background Recently in France, primary pulmonary hypertension developed in a cluster of patients exposed to derivatives of fenfluramine in appetite suppressants (anorexic agents), which are used for weight control. We investigated the potential role of anorexic agents and other suspected risk factors for

P RIMARY pulmonary hypertension is a rare, often fatal disease that tends to occur with particular frequency in women during their third or fourth decade.^{1,2} The factors leading to its development remain enigmatic. The occurrence of familial primary pulmonary hyperten-

La méthode cas-référents systématique: Systématisation de la collecte des cas et des référents; et de la mesure des expositions

Recueil systématique de cas incidents de pathologies



Recueil systématique de Référents

Tous les cas et tous les référents, utilisés ou non, sont documentés pour une vaste série d'expositions: médicaments, vaccins, facteurs de risques

Les cas (toutes pathologies)

- Cas incidents
- Ils font l'objet d'une documentation détaillée de la présentation clinique

Le système repose sur un réseau pérenne de centres spécialisés

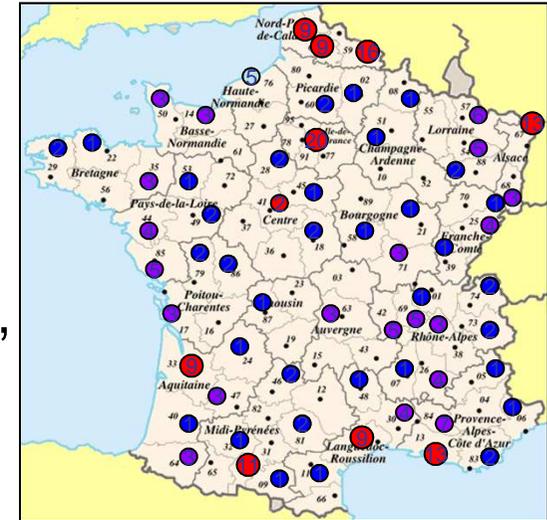
- Un registre des patients éligibles et non inclus est tenu;
- Des audits et contrôle de qualité sont réguliers

 **En ligne:** Les spécialistes remplissent un cahier d'observation électronique pour chaque patient, sur ces critères et sur les antécédents et comorbidités.

L'échantillon de référence

1- Un réseau pérenne de centres de médecine générale a été constitué (par randomisation, volontariat et sélection des investigateurs observants). Il regroupe:

- 260 MGs, répartis sur l'ensemble du territoire français,
- Mis en place et entraînés à utiliser les outils de collecte de données



- Le recrutement des référents se fait par stratification sur le sexe et l'âge (afin de minimiser les biais d'échantillonnage en densité d'incidence), et quel que soit le motif de consultation.

 **En ligne:** Les MGs documentent les données socio-démographiques, les pathologies de leurs patients, les facteurs de risque et les antécédents

18 000+ référents ont été recrutés (2500/an)

L'exposition médicamenteuse

- a) Une interview structurée** avec le patient, dont les questionnaires et stratégies d'application téléphoniques ont été standardisées, vérifiées et adaptées. Elle comporte:
- 1- Une stratégie de rappel des médicaments: guidé avec une liste et un questionnaire, permettant aussi le rappel spontané*
 - 2- Une stratégie de repère dans le temps: PABAR 'Progressive Assisted Backward Active Recall' (≤ 2 mois - 3 à 12 mois- 13 mois à 24 mois)*
- b) Des données objectives de la part des patients et /ou de la part de leur médecin généraliste (cas et référents):** copie des ordonnances, rapports médicaux carnets de vaccination, numéros de lots, etc.
- 99% de succès pour les vaccins

Les résultats produits

Dans un but de surveillance: **Absence de signal / Signal**

Comparaison cas-référents simples

Analyses avec ajustement: **Comparaisons cas-référents ajustées pour facteurs de risque courants**

Etude approfondie cas-référents: **Comparaisons cas-référents ajustées pour facteurs de risque spécifiques
Expertise cas ; Analyses de sensibilité**

Les études de validation conduites:

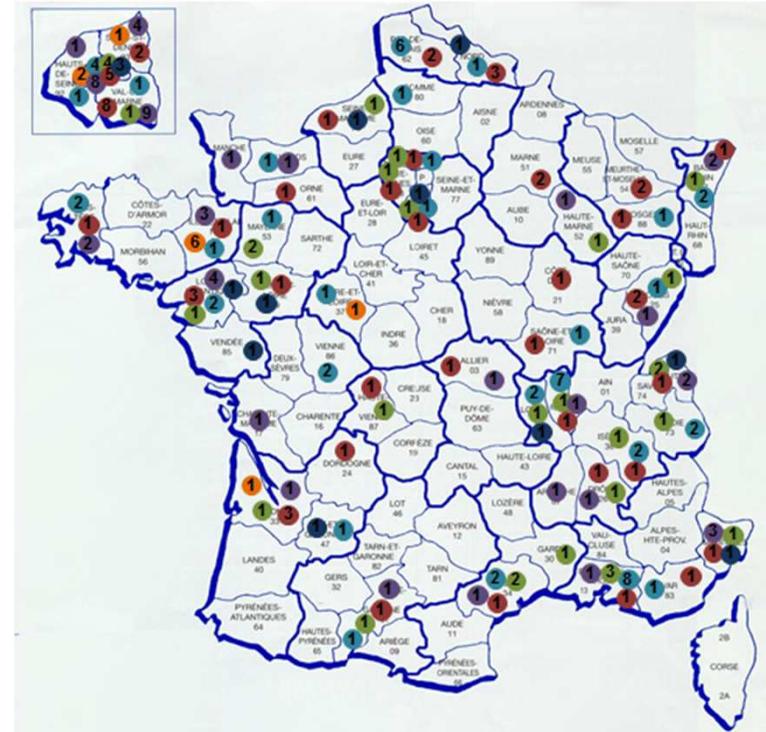
- 1- La qualité de l'échantillon de référence/population en médecine générale
- 2- La validité de la mesure systématisée des expositions
- 3- La cohérence des résultats dans l'infarctus du myocarde:
 - Résultats sur les facteurs de risque connus
 - Reproduction des résultats en pharmaco-épidémiologie
- 4- La sélection des témoins (IDM)

Plan

- 1) Pourquoi PGRx?
- 2) Méthode
 - 1) La méthodologie cas-référent
 - 2) Les cas dans PGRx
 - 3) Les référents dans PGRx
 - 4) Mesure de l'exposition médicamenteuse
- 3) Application aux maladies auto-immunes
- 4) Limites et Intérêt

Maladies auto-immunes étudiées

1. Sclérose en plaques
2. Syndrome de Guillain-Barré
3. Lupus
4. Polyarthrite rhumatoïde
5. Diabète de type 1
6. Thyroïdites auto-immunes
7. Maladie de Basedow
8. Myosites et dermatomyosites
9. Connectivites mixtes
10. PTI



- Vaccins HPV & maladies autoimmunes
- Vaccins AH1N1 & Sd Guillain Barré
- Vaccins & PTI
- Insulines & cancer
- Etudes méthodologiques

- PROTECT–EU (Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics in a European Consortium)



Original Contribution

Guillain-Barré Syndrome, Influenzalike Illnesses, and Influenza Vaccination During Seasons With and Without Circulating A/H1N1 Viruses

Fin 2007: début du recueil des cas GBS pour pouvoir explorer les facteurs de risques ou causaux, médicamenteux et autres, associés à sa survenue.

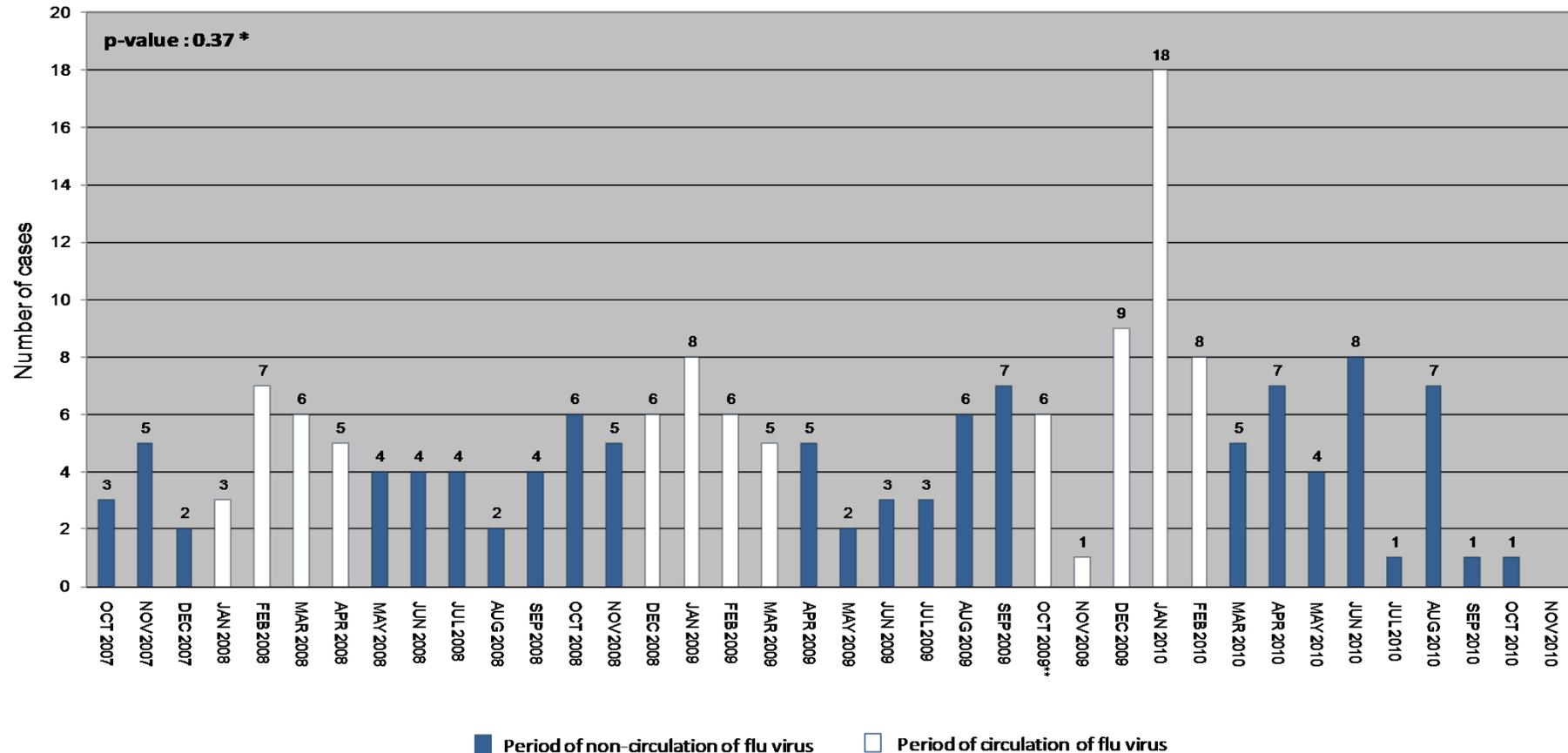
En réponse à l'émergence de la grippe A H1N1 virus en 2009 et à l'arrivée sur le marché très rapide des nouveaux vaccins A H1N1, PGRx a été utilisé pour :

- **surveillance de la survenue de GBS (monitoring)**
- **évaluation de l'association vaccins contre la grippe, la grippe ou syndromes grippaux et GBS (étude cas-témoins)**
- **distribution temporelle des cas de GBS recrutés sur les périodes de circulation versus non-circulation des virus de la grippe.**

Surveillance de la vaccination contre la grippe A H1N1 et syndrome de Guillain-Barré

Objectif: Monitoring et évaluation dans le réseau de neurologues participant à PGRx (n = 44). Etude cas témoins en cours.

Distribution per month of Guillain-Barré Syndrome first symptoms of cases recruited in the PGRx system
(only centers participating to PGRx system since 2007)



Syndrome de Guillain-Barré, sd grippaux et vaccins contre la grippe durant les saisons avec ou sans circulation du virus grippal

Comparaison du nombre mensuel de GBS entre les périodes de circulation et de non-circulation de la grippe (saisonniere et/ou A H1N1)

	Influenza virus circulating*			Influenza virus not circulating*			p value circulation vs. non-circulation periods
	Seasonal influenza 15 Dec 08 to 22 Mar 09	A H1N1 12 Oct 09 to 21 Feb10	Total & p value#	7 Apr 08 to 14 Dec 08	23 Mar 09 to 11 Oct 09	Total & p value#	
GBS case occurrence (rate per month)	6.22	8.03	7.26 p=0.31	4.24	4.36	4.29 p=0.90	0.004

Syndrome de Guillain-Barré, sd grippaux et vaccins contre la grippe

Association GBS et vaccins contre la grippe

Exposure	Cas N exposés (%)	Témoins N exposés (%)	OR ajustés (95% CI)**
Vaccins contre la grippe (A H1N1 + saisonnière)	n=145	n=1080	
Exposition dans les 6 semaines*	6 (4.1%)	32 (3.0%)	1.22 [0.45-3.32]
Exposition dans les 3 mois*	13 (9.0%)	101 (9.4%)	0.86 [0.43-1.76]
Vaccins contre la grippe A H1N1	n=40	n=314	
Exposition dans les 6 semaines*	1 (2.5%)	10 (3.2%)	0.92 [0.11-7.55]
Exposition dans les 3 mois*	2 (5.0%)	18 (5.7%)	1.07 [0.23-5.00]
Grippe AH1N1§	n=40	n=314	
Survenue dans les 2 mois*	10%	4.1%	2.24 [0.58-8.67]

*Prior to the index date (date of first symptoms and consultation for cases and controls, respectively).

**Adjustment on: Other vaccine administered during the same time window; Influenza vaccine administered in the past (before the considered time window); Family history of autoimmune disease; Number of physician consultations in the previous year (0-2, 3-6, 7-12, ≥13); Antibiotic or antiviral treatment in the previous 2 months; Antipyretic intake in the previous 2 months.

§Considered period of interest: 20 October 2009 to 31 March 2010.

The Risk of Systemic Lupus Erythematosus Associated With Vaccines

An International Case–Control Study

Lamiae Grimaldi-Bensouda,¹ Veronique Le Guern,² Isabelle Kone-Paut,³ Elodie Aubrun,⁴
Olivier Fain,⁵ Michel Ruel,⁶ Laurent Machet,⁷ Jean-François Viillard,⁸ Nadine Magy-Bertrand,⁹
Eric Daugas,¹⁰ Michel Rossignol,¹¹ Lucien Abenhaim,¹² and Nathalie Costedoat-Chalumeau,¹³
for the PGRx Lupus Study Group

- Liens possibles entre vaccination et survenue d'un lupus
- Absence de données prospectives chez l'adulte en dehors d'observations ponctuelles

1ere étude prospective multicentrique cas-témoins visant à rechercher un lien entre la survenue d'un lupus systémique et la vaccination.

- France et Canada (Québec)
- Avril 2008 à Décembre 2011
- 33 centres de référence pour les cas (31 France et 2 Québec)
415 centres de médecine générale pour les référents
- Lupus érythémateux systémique (utilisant la classification *American College of Rheumatology* (≥ 4 critères classés « Définis »; au moins 3 critères classés « Probable »))

Table 3. Comparison of exposure to vaccination in patients with definite or probable SLE and in controls*

	Patients with definite or probable SLE (n = 105)	Controls (n = 712)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)†
Exposure to any vaccine(s)				
24 months before the index date				
Exposure in this time window	22 (21.0)	181 (25.4)	0.8 (0.5–1.4)	0.9 (0.5–1.5)
Missing date of vaccination	0 (0.0)	14 (2.0)	–	–
No exposure in this time window	83 (79.0)	517 (72.6)	1 (referent)	1 (referent)
12 months before the index date				
Exposure in this time window	17 (16.2)	148 (20.8)	0.8 (0.5–1.4)	0.9 (0.5–1.6)
Missing date of vaccination	0 (0.0)	15 (2.1)	–	–
No exposure in this time window	88 (83.8)	549 (77.1)	1 (referent)	1 (referent)
Exposure to influenza vaccine(s)				
24 months before the index date‡				
Exposure in this time window	8 (7.6)	65 (9.1)	1.0 (0.4–2.3)	1.1 (0.5–2.6)
Missing date of vaccination	0 (0.0)	4 (0.6)	–	–
No exposure in this time window	97 (92.4)	643 (90.3)	1 (referent)	1 (referent)
12 months before the index date‡				
Exposure in this time window	8 (7.6)	60 (8.4)	1.1 (0.5–2.4)	1.2 (0.5–2.9)
Missing date of vaccination	0 (0.0)	4 (0.6)	–	–
No exposure in this time window	97 (92.4)	648 (91.0)	1 (referent)	1 (referent)
Exposure to DTPP vaccine(s)				
24 months before the index date§				
Exposure in this time window	10 (9.5)	78 (11.0)	0.9 (0.4–1.8)	0.9 (0.4–1.9)
Missing date of vaccination	0 (0.0)	13 (1.8)	–	–
No exposure in this time window	95 (90.5)	621 (87.2)	1 (referent)	1 (referent)
12 months before the index date§				
Exposure in this time window	5 (4.8)	61 (8.6)	0.6 (0.2–1.7)	0.7 (0.3–1.9)
Missing date of vaccination	0 (0.0)	13 (1.8)	–	–
No exposure in this time window	100 (95.2)	638 (89.6)	1 (referent)	1 (referent)

* Values are the number (%) of patients. See Table 2 for definitions.

† Adjusted for smoking, alcohol consumption, pregnancy in the 24 months before the index date, family history of autoimmune disorders, number of medications taken in the 12 months before the index date, and medication potentially associated with the induction of SLE in the 24 months before the index date.

‡ OR also adjusted for vaccination with any vaccine other than influenza in the 24 months before the index date.

§ OR also adjusted for vaccination with any vaccine other than DTPP in the 24 months before the index date.

A case-control study to assess the risk of immune thrombocytopenia associated with vaccines

Lamiae Grimaldi-Bensouda, Marc Michel, Elodie Aubrun, Pamela Leighton, Jean-Francois Viillard, Daniel Adoue, Nadine Magy-Bertrand, Guillaume Tisserand, Mehdi Khellaf, Jean-Marc Durand, Philippe Quittet, Olivier Fain, Bernard Bonnotte, Anne Sophie Morin, Nicolas Limal, Nathalie Costedoat-Chalumeau, Nathalie Morel, Brigitte Pan-Petes, Olivier Decaux, Matthieu Mahevas, Michel Ruel, Karim Sacre, Francois Lefrere, Lucien Abenheim and Bertrand Godeau

Objectif: Mesurer l'association de la survenue d'un PTI et une vaccination (Hp: Créteil)

Définition des cas:

- âge \geq 18 ans
- un purpura thrombopénique idiopathique défini et l'examen clinique du patient est normal en dehors d'éventuels signes hémorragiques.
- un délai entre la survenue du premier signe évocateur de PTI et la date du recrutement inférieur à 6 mois.

Définition des témoins:

Les témoins sont sélectionnés dans le pool de référents de PGRx:

- après exclusion des référents ayant un antécédent de troubles hématologiques;
- par appariement sur le sexe, l'âge (\pm 2 ans), lieu de résidence, la date index (date des 1ers symptômes du cas, date de consultation du référent, (\pm 2 mois) et la saison de la date index (Printemps/été & Automne/hivers)

Résultats: Comparaison des cas et des témoins, pour une vaccination, quelle qu'elle soit, dans les 12 mois et dans les 6 mois avant la date index

Exposition	Cas Total=198 n (%)	Témoins appariés Total=878 n (%)	OR brut (95% CI)	OR ajusté* (95% CI)
12 mois	66 (33.3)	303 (34.5)	1.0 (0.7, 1.4)	1.0 (0.7, 1.4)
Pas de date de vaccination	5 (2.5)	24 (2.7)	-	-
Non exposés	127 (64.1)	551 (62.8)	1	1
6 mois	42 (21.2)	177 (20.2)	1.1 (0.7, 1.7)	1.1 (0.7, 1.7)
Pas de date de vaccination	6 (3.0)	24 (2.7)	-	-
Non exposés	150 (75.8)	677 (77.1)	1	1

* Odds ratios ont été ajustés sur: histoire familiale de maladies autoimmunes (oui/non/ne sait pas ou manquant) et utilisation d'un AINS par voie systémique dans les 12 mois précédant la date index (oui/non).

Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects

■ L. Grimaldi-Bensouda^{1,2}, D. Guillemot^{3,4,5}, B. Godeau^{6,7}, J. Bénichou^{8,9}, C. Lebrun-Frenay¹⁰, C. Papeix¹¹, P. Labauge¹², P. Berquin¹³, A. Penfornis^{14,15}, P.-Y. Benhamou¹⁶, M. Nicolino¹⁷, A. Simon¹⁸, J.-F. Viillard¹⁹, N. Costedoat-Chalumeau^{20,21}, M.-F. Courcoux²², C. Pondarré^{23,24}, P. Hilliquin²⁵, E. Chatelus²⁶, V. Foltz²⁷, S. Guillaume²⁸, M. Rossignol^{29,30}, L. Abenham^{31,32} & for the PGRx-AID Study Group[†]

General inclusion criteria:

- >Females 14-26 years-old, Resident in France
- >No history of the relevant AD

Cases:

- >Incident cases (≤12 months) of ADs recruited from Dec 2007 - Apr 2011
- >Case definitions based on internationally accepted definitions
- >Levels of diagnostic certainty: definite, possible, rejected

Matching criteria:

- >Controls matched to cases on :
 - date of recruitment
 - age
 - region of residence

Results: Gardasil® vaccination in cases & controls

> Definite cases, primary time window at risk

(n cases/n controls)	Cases exposed n (%)	Controls exposed n (%)	Adjusted OR (95% CI)
Combined ADs, n cases/n controls			
211 cases /875 controls	25 (11.8)	192 (21.9)	0.9 (0.5, 1.5)
With personal or family history AD: 20/55	3 (15.0)	15 (27.3)	1.1 (0.2, 5.9)
Without personal or family history AD: 137/602	19 (13.9)	139 (23.1)	0.8 (0.5, 1.5)
Separate ADs, n cases/n controls			
ITP, 40/183	6 (15.0)	33 (18.0)	1.0 (0.4, 2.6)
Connective tissue disorders, 49/200	6 (12.2)	37 (18.5)	0.8 (0.3, 2.4)
Central demyelination, 83/290	4 (4.8)	48 (16.6)	0.3 (0.1, 0.9)
Guillain Barré syndrome, 15/91	0 (0.0)	7 (7.7)	-
Type 1 diabetes, 38/202	9 (23.7)	41 (20.3)	1.2 (0.4, 3.6)

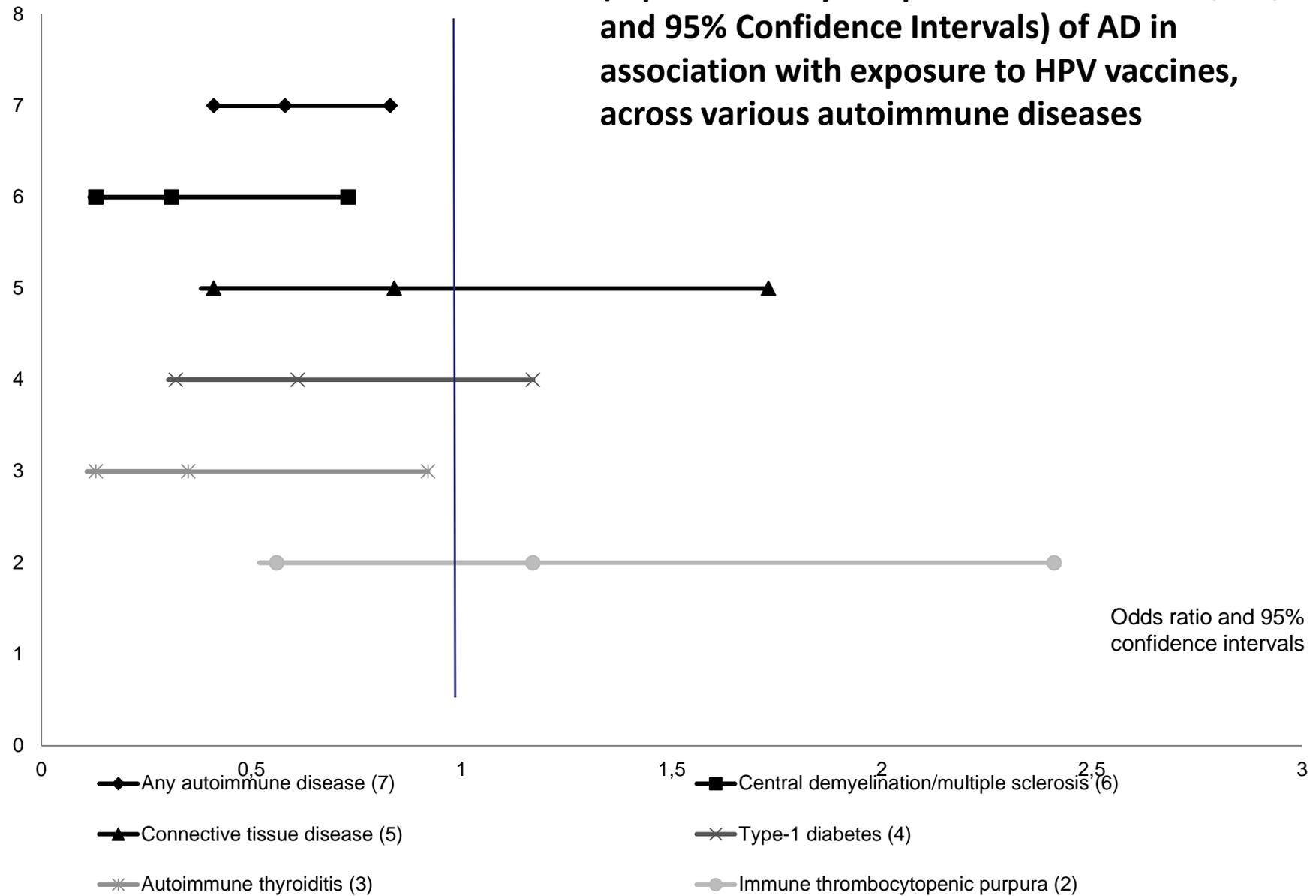
ORs adjusted for potential confounders, including those listed in previous slides

- > **Sensitivity analyses including possible cases, unconfirmed vaccinations and various time windows: still no evidence of an increase in AD with Gardasil® vaccination**

Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: six years of case-referent surveillance (Submitted to *Journal of Autoimmunity*)

	Cases (definite and possible) N = 510 (%)	Referents ^a N = 1953	
Age (in years), mean (SD)	20.1 (3.7)	19.9 (3.6)	NA
Region of residence in France			
North	273 (53.5)	1004 (51.4)	
South	237 (46.5)	949 (48.6)	NA
Sociodemographic and lifestyle characteristics			
Place of parental birth			
Both Northern Europe or North America	289 (56.7)	1500 (76.8)	
Both Other	141 (27.6)	176 (9.0)	
Mixed or Missing	80 (15.7)	277 (14.2)	<0.05
Living status			
Lives with at least one person	454 (89.0)	1734 (88.8)	0.88
Main occupation			
Student	293 (57.5)	1205 (61.7)	
Not student, employed	160 (31.4)	557 (28.5)	
Not student, unemployed	57 (11.2)	191 (9.8)	0.21
Smoking			
Current smoker	141 (28.0)	624 (32.0)	
Former smoker (stopped smoking for ≥1 year)	25 (5.0)	68 (3.5)	
Never smoked	338 (67.1)	1261 (64.6)	0.09
Alcohol consumption			
Daily or almost daily	1 (0.2)	6 (0.3)	
At least once per week	40 (8.0)	131 (6.7)	
Occasionally or never	462 (91.8)	1816 (93.0)	0.57
Personal and family history of AD			
Personal or family ^b (in first-degree relatives) history of any AD	75 (14.7)	141 (7.2)	<0.05
Medication and vaccine utilization, within 24 months before index date			
Oral contraceptive(s)	238 (46.7)	1133 (58.0)	<0.05
Vaccine(s) other than HPV	134 (26.3)	523 (26.8)	0.94
HPV vaccines			
Any HPV vaccine	52 (10.9)	421 (22.5)	
HPV-16/18 vaccine	2 (0.4)	20 (1.0)	
HPV-6/11/16/18 vaccine	50 (9.8)	401 (20.5)	0.48

Figure: Forest Plot displaying the odds (represented by the point effect estimate, OR, and 95% Confidence Intervals) of AD in association with exposure to HPV vaccines, across various autoimmune diseases



OR obtained from conditional logistic regression adjusted for age, familial/personal history of autoimmune disease, parent's place of birth, and use of any oral contraceptives or vaccines (other than human papillomavirus vaccine) within 2 years before the index date.

Association between HPV vaccines and definite cases of autoimmune diseases

	Definite cases exposed ^a N (%)	Referents exposed N (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^b (95% CI)
Autoimmune diseases (n cases/n controls)				
All combined (478/1869)	52 (10.9)	421 ^c (22.5)	0.54 (0.38 - 0.75)	0.58 (0.41 - 0.83)
Separately				
Central demyelination/MS (113/863)	7 (6.2)	173 (20.0)	0.28 (0.12 - 0.64)	0.31 (0.13 - 0.73)
Connective tissue disease (92/769)	14 (15.2)	147 (19.1)	0.78 (0.40 - 1.52)	0.84 (0.41 - 1.73)
Guillain-Barré syndrome (13/130)	0 (0.0)	2 (1.5)	-	-
Type 1 diabetes (86/804)	14 (16.3)	189 (23.5)	0.56 (0.30 - 1.06)	0.61 (0.32 - 1.17)
Autoimmune thyroiditis (97/802)	6 (6.2)	126 (15.7)	0.28 (0.11 - 0.74)	0.35 (0.13 - 0.92)
ITP (77/698)	11 (14.3)	87 (12.5)	1.18 (0.58 - 2.42)	1.17 (0.56 - 2.41)

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval

^a The number of cases and referents differ from the previous table as they are restricted to definite cases and their matched referents.

Primary time window was ≤6 months before the index date for idiopathic thrombocytopenic purpura, ≤42 days for Guillain–Barré syndrome and ≤24 months for the other autoimmune diseases.

^b OR obtained from conditional logistic regression adjusted for age, familial/personal history of autoimmune disease, parent’s place of birth, and use of any oral contraceptives or vaccines (other than human papillomavirus vaccine) within 2 years before the index date.

^c The total is inferior to the sum in the table as a referent could be matched to more than one case.

Plan

- 1) Pourquoi PGRx?
- 2) Méthode
 - 1) La méthodologie cas-référent
 - 2) Les cas dans PGRx
 - 3) Les référents dans PGRx
 - 4) Mesure de l'exposition médicamenteuse
- 3) Application aux maladies auto-immunes
- 4) Limites et intérêt

Principaux résultats

- **Acceptabilité pour les cliniciens et extension des réseaux**
- **Fort recrutement des cas**
- **Représentativité des référents/consultants en médecine générale**
- **Concordance/complémentarité des expositions entre patients et médecins**
- **Reproduction des connaissances sur les facteurs de risque**
- **Confirmation des résultats des études sur les AINS et l'infarctus du myocarde**
- **Compatibilité des résultats avec les résultats sur statines et infarctus**

Limites (1)

- **Nécessite des moyens importants**
- **Contrôle continu des biais de sélection**
- **Validité des témoins toujours à démontrer**
- **Quel est le 'gold standard' pour l'exposition: le patient ou le médecin?**
- **Ajout de questions nécessaire pour certains facteurs de risque**
- **Puissance à compléter pour l'étude de certains AINS individuels**
- **Difficulté d'interprétation des études observationnelles du bénéfice**

Limites (2)

Limites dues à la méthode cas-témoins:

- L'étude des faibles expositions

Limites du système :

- Le pool de référence est limité pour l'étude des maladies fréquentes
- Les études se limitent aux pathologies collectées dans la base de données

Intérêt de la méthode

La méthodologie cas-référents systématique permet l'étude d'un grand nombre de pathologies peu fréquentes, avec une haute spécificité des diagnostics et une minimisation importante des biais.

Merci de votre attention