

RAPPORT D'EXPERTISE

Version 05102017

- Suivi National
- Enquête officielle
- Point

MIRENA®, JAYDESS®

DIU au levonorgestrel

Bayer Healthcare

**Présenté en Comité technique de pharmacovigilance le 10/10/2017**

<b>Date d'ouverture de l'Enquête</b>	13/06/2017
<b>CRPV rapporteur</b>	BORDEAUX
<b>Nom de l'expert rapporteur</b>	
<b>Autres participants du CRPV rapporteur</b>	
<b>Autre participant, du service de pharmacologie du CRPV rapporteur</b>	
<b>CRPV Relecteur</b>	LYON
<b>Nom de l'expert relecteur</b>	
<b>Nom du laboratoire</b>	Bayer Healthcare
<b>Date(s) de la dernière présentation en CTPV</b>	-

## Sommaire

<b>Liste des tableaux et des figures .....</b>	<b>3</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>5</b>
<b>Résumé .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Introduction .....</b>	<b>7</b>
1.1. Les contraceptifs intra-utérins.....	7
1.2. Les dispositifs intra-utérins au cuivre .....	7
1.2.1. Caractéristiques et mode d'action.....	7
1.2.2. Indication, contre-indications et effets indésirables .....	7
1.2.3. Conditions d'utilisation et de suivi .....	8
1.3. Les dispositifs intra-utérins progestatifs.....	9
1.3.1. Caractéristiques et mode d'action.....	9
1.3.2. Indication, contre-indications et effets indésirables .....	9
1.3.3. Conditions d'utilisation et de suivi .....	10
1.4. Mirena® : contexte épidémiologique et médiatique .....	10
1.4.1. Données épidémiologiques .....	10
1.4.2. Débat médiatique et impact potentiel sur la perception du DIU Mirena® et la notification spontanée	11
<b>2. Mirena®, Jaydess® : analyse des données de notification spontanée .....</b>	<b>12</b>
2.1. Méthodes .....	12
2.2. Résultats .....	13
2.2.1. Evolution des données de ventes de Mirena® et de Jaydess® sur la période d'étude .....	13
2.2.2. Evolution des mentions sur le web concernant le DIU Mirena® sur la période d'étude .....	14
2.2.3. Description globale des données de notification spontanée sur la période d'étude .....	17
2.2.4. Analyse des effets indésirables graves .....	23
2.2.5. Analyse des données de la BNPV concernant les décès .....	25
2.2.6. Analyse des signaux de disproportionnalité identifiés pour Mirena® (données BNPV – période 01/01/2000-01/01/2017) .....	26
2.2.7. Données du PRAC .....	36
<b>3. Mirena® : analyse des données de l'EGB.....</b>	<b>37</b>
3.1. Objectif et méthodes générales .....	38
3.2. Données extraites.....	38
3.3. Résultats - Caractéristiques des patientes ayant fait l'objet d'un remboursement de DIU en France entre 2010 et 2014.....	39
3.4. Résultats - Incidence annuelle de pose des différents DIU disponibles en France entre 2010 et 2014, par catégorie d'âge .....	43
3.5. Résultats - Comparaison des risques observés de certains effets entre les patientes ayant fait l'objet d'un remboursement pour un DIU Mirena® nouvellement posé et celles ayant fait l'objet d'un remboursement pour un DIU au cuivre.....	44
3.4. Comparaison des risques observés de certains effets entre les patientes ayant fait l'objet d'un remboursement pour un DIU Mirena® nouvellement posé et celles ayant fait l'objet d'un remboursement pour un DIU au cuivre.....	45
<b>4. Discussion et conclusion .....</b>	<b>47</b>
<b>5. Propositions .....</b>	<b>49</b>

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques des notifications et des patientes selon la période de notification pour Mirena® (données BNPV au 4 Août 2017).....	19
Tableau 2. Effets ou effets indésirables mentionnés dans les notifications concernant Mirena®, par Système Organe Classe (SOC), selon la période de notification (données BNPV au 4 Août 2017).....	20
Tableau 3. Effets ou effets indésirables mentionnés dans les notifications concernant Mirena®, par Système Organe Classe (SOC) et High Level Term (HLT) selon la période de notification (données BNPV au 4 Août 2017).....	21-22
Tableau 4. Critères de gravité des notifications graves Mirena® selon la période (données BNPV au 4 Août 2017).....	23
Tableau 5. Caractéristiques à la date du remboursement des patientes ayant fait l'objet d'une délivrance de DIU en France, entre 2010 et 2014, et sans antécédent de délivrance de DIU retrouvée au cours des deux années précédentes (patientes incluses dans l'EGB et affiliées au Régime Général).....	41-42
Tableau 6. Incidence annuelle de femmes avec un DIU pour 1000 femmes Françaises entre 2010 et 2014, après stratification sur l'âge.....	43
Tableau 7. Description des effets survenus au cours du suivi des femmes ayant fait l'objet d'une pose de DIU en France, et sans antécédent de pose retrouvée au cours des deux années précédentes.....	44
Tableau 8. Association de l'utilisation du DIU Mirena® à différents évènements (décès, hospitalisation toute cause, modification de DIU, grossesse extra-utérine, initiation de médicaments neuro-psychiatriques) par rapport à l'utilisation de DIU au cuivre, selon le modèle de Cox, après appariement sur le score de propension, sur l'âge, sur la prise de contraceptifs estroprogestatifs et de médicaments psychotropes, et stratifié sur le ratio du score de propension.....	46

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. Evolution des ventes de Mirena® et de Jaydess®, ainsi que des DIU au Cuivre en France entre 2010 et 2016 – Données issues de la bases OpenHealth .....	13
Figure 2. Tendence concernant le volume de requête mentionnant Mirena® en France depuis le 01/01/2010 – Données issues de Google Trends®.....	15
Figure 3. Tendence concernant le volume de requête mentionnant Mirena® dans le Monde depuis le 01/01/2010 – Données issues de Google Trends®.....	15
Figure 4. Tendence concernant le volume de requête mentionnant Mirena® aux Etats-Unis depuis le 01/01/2010 – Données issues de Google Trends®.....	16
Figure 5. Tendence concernant le volume de requête mentionnant Mirena® en Allemagne depuis le 01/01/2010 – Données issues de Google Trends®.....	16
Figure 6. Tendence concernant le volume de requête mentionnant Mirena® au Royaume-Uni depuis le 01/01/2010 – Données issues de Google Trends®.....	16
Figure 7. Tendence concernant le volume de requête mentionnant Mirena® en Australie depuis le 01/01/2010 – Données issues de Google Trends®.....	16
Figure 8. Tendence concernant le volume de requête mentionnant Mirena® en Allemagne depuis le 01/01/2010 – Données issues de Google Trends®.....	16
Figure 9. Distribution des dates de survenue des effets indésirables dans les notifications faites à partir du 15 mai 2017 (Données Base BNPV au 4 août 2017) .....	18
Figure 10. Population des patientes incluses dans l'Echantillon Généralistes des Bénéficiaires et affiliées au Régime Général ayant fait l'objet d'un remboursement concernant un DIU en France entre 2010 et 2014, sans antécédent de remboursement retrouvé au cours des deux années précédentes – diagramme de flux.....	39

## LISTE DES ABREVIATIONS

ALD	Affections de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical classification</i>
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM-10	Classification Internationale des Maladies, version 10
CIP	Code d'Identification de la Présentation
CMU-c	Couverture Maladie Universelle complémentaire
DAS	Détection Automatisée de Signaux
DIU	Dispositif Intra-Utérin
EGB	Echantillon Généraliste des Bénéficiaires
GEU	Grossesse Extra-Utérine
GPS	<i>Gamma Poisson Shrinker</i>
HLT	<i>High Level Term</i>
HTIC	Hypertension intracrânienne
IIQ	Intervalle InterQuartile
Inserm	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IST	Infection Sexuellement Transmissible
LPP	Liste des Produits et Prestations
MCO	Médecine, Chirurgie, Obstétrique et Odontologie
MIP	Maladie Inflammatoire Pelvienne
MSA	Mutualité Sociale Agricole
NCA	Non classé(e)s ailleurs
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PMSI	Programme de Médicalisation du Système d'Information
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PT	<i>Preferred Term</i>
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RSI	Régime Social des Indépendants
SOC	<i>System Organ Class</i>
TNB	Table Nationale de Biologie

## RESUME

Ce rapport de pharmacovigilance fait suite à la survenue, à partir de mai 2017 d'un phénomène de médiatisation et de notification massif d'effets indésirables concernant le Mirena®, dispositif intra-utérin libérant un progestatif, le lévonorgestrel (également utilisé dans un certain nombre de pilules contraceptives). Ce phénomène a rendu nécessaire la production de ce rapport dans des temps très courts au vu des volumes de notifications observées, pour le Mirena® et pour le Jaydess®, tous deux des DIU au lévonorgestrel. En effet, selon les données transmises par l'ANSM courant Août 2017, plus de 2700 notifications ont été enregistrées en moins de 3 mois, entre le 15 Mai 2017 et le 8 Août 2017, date des dernières notifications prises en compte pour l'analyse produite dans ce rapport. L'importance de ce phénomène est notamment liée à la mise en service, quasi-concomitante de cette médiatisation, d'un portail de déclaration des effets indésirables (signalements.santé.gouv.fr).

Les données de notifications spontanées concernant le Jaydess® était trop limitées pour permettre une évaluation correcte (67 notifications en tout). Pour le Mirena®, les données de notifications ont été examinées sur la période s'étendant jusqu'au 8 Août 2017 individualisant la période allant jusqu'au 15 Mai 2017 (510 notifications dont 272 graves ; nombre médian d'EI par notification : 1 [1 ;3]) et la période suivant cette date qui correspond au début de la période d'importante médiatisation relayant les interrogations portées par des groupes de patientes concernant la sécurité de Mirena® (2714 notifications dont 1789 graves ; nombre médian d'EI par notification : 6 [4 ; 9]). L'effet le plus ancien était antérieur à 2017 pour 87,5 % (1 880/2 149) de notifications de cette période pour laquelle la date d'effet était renseignée ; le nombre maximal d'effet renseigné dans une seule notification était de 37 dans cette période (contre 17 dans la période précédente). L'analyse de ces données, par l'analyse des effets rapportés ou par l'analyse des signaux de disproportionnalité détectés via les analyses automatisées effectuées par l'ANSM, a permis d'identifier différents effets pour lesquels les données et le mécanisme d'action du médicament justifient à notre avis une demande de modification de l'information de Mirena® : manifestations de fatigue et asthénie (20 cas pris en compte dans les détections automatisés de signaux), mais également de séborrhée (3 cas) et d'anxiété (2 cas d'agoraphobie, 2 cas de stress, pas de signal détecté pour « anxiété » sur les données précédant la médiatisation mais plus de 900 cas d'anxiété notifiés en tout dont 870 après le 15 mai 2017) (données importantes avec notification d'effets graves au regard en particulier de leur retentissement sur la qualité de vie) ; une étude à partir données de l'EGB a permis une confirmation pharmaco-épidémiologique d'un risque augmenté de mise sous anxiolytiques dans la cohorte de femmes d'un DIU au levonorgestrel, Mirena® comparativement aux femmes porteuses de DIU au cuivre) ; l'augmentation du risque retrouvée apparaît modérée, ce qui devrait être inclus dans l'information. D'autres signaux détectés doivent faire l'objet d'investigations complémentaires, par un suivi de pharmacovigilance et potentiellement par des études associées : arthralgie (9 cas pris en compte dans la détection automatisée), érythème noueux (6 cas), psoriasis (3 cas) et hypertension intracrânienne (2 cas, et 2 cas supplémentaires depuis les dernières données prises en compte dans la détection automatisée).

En conclusion, le présent rapport doit être considéré comme préliminaire, de nombreuses notifications continuant d'être effectuées, et des compléments d'informations étant obtenus quotidiennement par les CRPV pour mieux documenter les notifications incomplètes reçues en particulier via le portail de signalement. Il autorise cependant la formulation de propositions :

- d'abord, la poursuite du suivi de sécurité de ce médicament ;
- la conduite d'études de terrain pour explorer certaines hypothèses mécanistiques concernant le rôle potentiel de l'arrêt d'apport en estrogènes ou de la modification des rapports de concentration entre estrogènes et progestérone dans la survenue de certains effets ;
- la conduite d'études spécifiques de pharmaco-épidémiologie si l'on souhaite étudier la fréquence de certains effets d'intérêt, les phénomènes de médiatisation ne permettant pas d'estimer la fréquence réelle des effets en utilisant les hypothèses habituelles de sous-notification ;
- la demande d'ajout au RCP pour les effets d'asthénie/fatigue, anxiété, et séborrhée ;
- la poursuite des investigations pour les effets d'érythème noueux, psoriasis, arthralgie, et HTIC.

# 1. INTRODUCTION

## 1.1. Les contraceptifs intra-utérins

Deux types de contraception intra-utérins sont actuellement commercialisés en France. Ces dispositifs intra-utérins (DIU) se différencient par leur composition et leur mécanisme d'action contraceptive. On distingue donc les DIU au cuivre (DIU-Cu) qui ont un effet contraceptif purement mécanique, et les DIU progestatifs qui agissent en diffusant localement du lévonorgestrel. Les DIU au cuivre sont des dispositifs médicaux, suivis par le système de matériovigilance en France, alors que les DIU au lévonorgestrel sont des médicaments, suivis par le système de pharmacovigilance.

## 1.2. Les dispositifs intra-utérins au cuivre

### 1.2.1. Caractéristiques et mode d'action

Le DIU au cuivre se compose d'un support en plastique radio-opaque, à bras latéraux flexibles en polyéthylène et en sulfate de baryum, autour duquel s'enroule un fil de cuivre. La surface de cuivre varie de 375 ou 380 mm<sup>2</sup> en fonction des dispositifs. Un fil de nylon attaché au support permet le contrôle de la présence du dispositif et le retrait. Ces dispositifs sont disponibles en plusieurs tailles afin de s'adapter à la hauteur de la cavité utérine. Les DIU peuvent être insérés dans la cavité utérine à n'importe quel moment du cycle par un clinicien formé à cet acte, en l'absence de grossesse évolutive, et assurent une contraception efficace à long terme ; les DIU sont laissés en place pour des durées variant de 4 à 10 ans au maximum selon les dispositifs. L'effet contraceptif est immédiatement réversible après le retrait du dispositif. Il existe trois générations de DIU au cuivre ; seuls les produits dits de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération sont commercialisés en France.

L'action contraceptive du DIU au cuivre s'explique principalement par un effet cytotoxique du cuivre sur les gamètes à l'origine d'une altération des spermatozoïdes présents dans la cavité utérine, entraînant ainsi une inhibition de la fécondation. Le DIU agit également en provoquant une inflammation locale de l'endomètre qui empêche l'implantation dans l'utérus de l'ovocyte fécondé.

### 1.2.2. Indication, contre-indications et effets indésirables

Les DIU au cuivre sont indiqués pour la contraception et peuvent être proposés à toutes les femmes, quelle que soit la parité (nullipares comprises), dès lors que les contre-indications à la pose, les risques infectieux, le risque de grossesse extra-utérine et les situations à risque ont été écartés.

D'après les monographies, la durée maximale conseillée durant laquelle le dispositif peut être laissé dans la cavité utérine est de 5 ans.

Les DIU au cuivre peuvent être également utilisés comme contraception d'urgence dans un délai de 5 jours suivant un rapport sexuel à risque.

Les contre-indications absolues à la pose d'un DIU au cuivre définies par l'OMS sont :

- grossesse suspectée ou avérée ;

- infection puerpérale en post-partum ;
- en post-abortum : immédiatement après un avortement septique ;
- maladie inflammatoire pelvienne en cours ;
- cervicite purulente en cours, ou infection à chlamydia ou gonococcie en cours ;
- tuberculose génito-urinaire avérée ;
- saignements vaginaux inexpliqués (suspicion de pathologie grave) ;
- maladie trophoblastique gestationnelle maligne ;
- cancer du col utérin ;
- cancer de l'endomètre ;
- toute anomalie anatomique utérine congénitale ou acquise entraînant une déformation de la cavité utérine de telle sorte qu'il est impossible d'y insérer un DIU ;
- fibromes utérins avec déformation de la cavité utérine ;
- hypersensibilité au cuivre ou à l'un des composants du dispositif.

Il n'est pas recommandé de poser un DIU :

- dans la période de post-partum comprise entre 48 heures et 4 semaines après un accouchement ;
- lorsque la femme a un risque accru d'infections sexuellement transmissibles (IST).

Le DIU expose à des problèmes liés à l'insertion (douleurs, contractions utérines et saignements), à des risques d'expulsion et de perforation utérine et, de manière plus fréquente à des modifications du cycle menstruel (ménorragies, saignements irréguliers, douleurs et crampes au moment des règles). Les risques de maladie inflammatoire pelvienne (MIP) et de grossesse extra-utérine (GEU) sont rares.

### 1.2.3. Conditions d'utilisation et de suivi

Lorsque la pose d'un DIU est envisagée, une grossesse, une MIP et une GEU doivent être écartées. En présence de facteurs de risque infectieux (IST ou pratique sexuelle à risque d'IST), des tests diagnostiques portant sur *C. trachomatis* et *N. gonorrhoea* sont recommandés avant la pose.

La pose est également précédée d'un examen gynécologique afin d'estimer la taille, la forme et la position de l'utérus ; une hystérométrie peut être réalisée afin d'évaluer la hauteur de l'utérus. Il est nécessaire de réaliser l'insertion en respectant des conditions d'hygiène rigoureuses. La pose du DIU peut être réalisée à tout moment du cycle, mais il est recommandé d'effectuer l'insertion en 1<sup>ère</sup> partie de cycle afin d'éviter d'insérer un DIU chez une femme qui pourrait être enceinte. L'administration d'antalgiques avant la pose peut être proposée, notamment chez une femme nullipare dans la mesure où le risque de douleur est décrit comme plus élevé que chez la femme multipare.

Les consultations de suivi gynécologique sont programmées 1 à 3 mois après la pose puis 1 fois par an, indépendamment d'une demande particulière de la femme. L'objectif de la 1<sup>ère</sup> consultation de suivi est de s'assurer que le DIU est bien toléré, qu'il n'a pas été expulsé, et que sa pose n'a pas provoqué d'inflammation pelvienne.



### 1.3. Les dispositifs intra-utérins progestatifs

#### 1.3.1. Caractéristiques et mode d'action

Ces dispositifs se présentent sous la même forme (en T) que les DIU en cuivre, mais sont composés exclusivement de polyéthylène et de sulfate de baryum. Ils sont insérés dans la cavité utérine et diffusent une hormone progestative en continu. Deux DIU progestatifs sont actuellement disponibles en France et ils se distinguent par leur dosage en lévonorgestrel : Mirena<sup>®</sup>, au dosage de 52mg (AMM en 1995), et Jaydess<sup>®</sup>, au dosage de 13,5 mg (AMM en 2014). Le lévonorgestrel est un progestatif de type estrane ; c'est plus spécifiquement un gonane dérivé de la testostérone. Il présente comme particularité, au sein des progestatifs, des effets androgéniques plus marqués et une plus faible activité antiminéralocorticoïde.

Le mécanisme d'action des dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel repose principalement sur les modifications suivantes :

- épaissement de la glaire cervicale prévenant le passage cervical des spermatozoïdes par effet progestatif ;
- effet mécanique local du DIU sur l'endomètre et prévention de la prolifération de l'endomètre pouvant constituer un terrain hostile aux nombreux phénomènes qui interviennent dans le mécanisme de reproduction.

La libération quotidienne de lévonorgestrel par Mirena<sup>®</sup> est de 20 µg/j, ce qui permet l'action d'épaississement de la glaire et d'atrophie de l'endomètre citée précédemment. Au-delà de l'action contraceptive, cet effet est également intéressant dans le traitement de certains troubles menstruels. La concentration plasmatique moyenne de lévonorgestrel chez les femmes porteuses de Mirena<sup>®</sup> a été comparée à celle constatée lors de l'emploi contraceptif estroprogestatif contenant 150 µg de lévonorgestrel : elle équivaldrait à environ 5% de celle-ci. Nous n'avons pas retrouvé de comparaison aux concentrations plasmatiques retrouvées avec les contraceptifs microprogestatifs contenant du lévonorgestrel.

#### 1.3.2. Indication, contre-indications et effets indésirables

Les DIU progestatifs sont utilisés comme méthodes contraceptives ; ils sont recommandés en 2<sup>ème</sup> intention chez les femmes nullipares après les DIU au cuivre. Mirena<sup>®</sup> a également une indication dans les ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables).

Mirena<sup>®</sup> est prescrit pour une durée maximale de 5 ans alors que Jaydess<sup>®</sup> est prescrit pour une durée maximale de 3 ans.

Les dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel ne doivent pas être utilisés en cas de présence de l'une des situations listées ci-dessous. Si l'une de ces situations apparaît pour la première fois pendant son utilisation, ces DIU doivent être retirés.

- grossesse suspectée ou avérée ;
- maladie inflammatoire pelvienne, en cours, récente ou récidivante (pelvipéritonite, endométrite, salpingite) ou affections associées à un risque accru d'infections pelviennes ;
- infection génitale basse (cervicite, vaginite,...) ;

- endométrite du post-partum ;
- dysplasie cervicale ;
- antécédent d'avortement septique au cours des 3 derniers mois ;
- état médical associé à une sensibilité accrue aux infections ;
- saignements vaginaux anormaux d'étiologie inconnue ;
- anomalies congénitales ou acquises de l'utérus notamment les fibromyomes susceptibles de perturber la pose ou le maintien en place du dispositif intra-utérin (s'ils déforment la cavité utérine) ;
- affection maligne du col ou du corps utérin ;
- tumeurs sensibles aux progestatifs, par exemple, cancer du sein ;
- affections hépatiques aiguës ou tumeur hépatique ;
- hypersensibilité au lévonorgestrel ou à l'un des composants du dispositif.

Le retrait du DIU au lévonorgestrel devra être envisagé :

- en cas de survenue ou aggravation de migraine, migraine ophtalmique avec perte de vision asymétrique, ou autre symptôme évoquant une ischémie cérébrale transitoire ;
- en cas de survenue ou de récurrence : de céphalée exceptionnellement sévère, d'ictère, d'augmentation importante de la pression artérielle, de suspicion ou de diagnostic d'une tumeur sensible aux progestatifs (y compris cancer du sein), de pathologie artérielle sévère telle qu'un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde, d'une infection génitale haute, d'évènement thromboembolique veineux aigu.

### 1.3.3. Conditions d'utilisation et de suivi

Les conditions d'utilisation et de suivi des DIU progestatifs sont proches de celles des DIU au cuivre. Cependant, après une grossesse, il est nécessaire d'attendre l'involution complète de l'utérus et le délai actuellement conseillé dans le RCP de Mirena® avant la pose du DIU est d'au minimum 6 semaines après l'accouchement (délai de 12 semaines si l'involution est significativement retardée), alors que le délai indiqué pour les DIU-Cu est de 4 semaines.

## 1.4. Mirena® : contexte épidémiologique et médiatique

### 1.4.1. Données épidémiologiques

Au lendemain des controverses importantes relatives aux pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération, l'étude Fécond a été réalisée afin d'établir un état des lieux des pratiques contraceptives en France entre 2010 et 2013. Il en ressort que la pilule reste la méthode contraceptive la plus utilisée (41% des femmes de 15 à 49 ans), mais que son utilisation est en net recul depuis 2010 (-14 points). Quant à la part dédiée à l'utilisation du DIU, elle est en constante augmentation (+1,9 points) et concernait 22,8 % des femmes de 15 à 49 ans en 2013, plus particulièrement des femmes âgées de 35 ans ou plus ; cette part est passée à 25,6% en 2016 selon les dernières données publiées par Santé Publique France en septembre 2017.

#### 1.4.2. Débat médiatique et impact potentiel sur la perception du DIU Mirena® et la notification spontanée

Des groupes Facebook et des forums ont été créés par des femmes utilisatrices du dispositif intra-utérin Mirena® pour relater et partager leur vécu sous Mirena® et, notamment, des effets qu'elles attribuent au port de ce dispositif. L'activité de ces groupes s'est accrue au début de l'année 2017. Les effets rapportés comprennent en particulier dysménorrhées, fatigue, maux de tête, douleurs abdominales, chute de cheveux, irritabilité, dépression, ou encore de baisse de la libido. Si la plupart de ces effets sont mentionnés sur la notice de Mirena®, les porteuses de ce dispositif reprochent un manque d'information au moment de la prescription et de la pose sur la possibilité de survenue de tels effets indésirables. Dans le cas particulier du DIU Mirena®, et même si l'information peut être retrouvée sur le site de la Base de données publiques des médicaments<sup>1</sup>, elles invoquent la difficulté de compenser ce manque d'information initial par une lecture de la notice du produit, notice souvent jetée avec la boîte contenant le dispositif au moment de la pose de celui-ci. Cette difficulté est reprise dans l'examen de sécurité des DIU au lévonorgestrel entamé par le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en Janvier 2017 et faisant suite à l'action d'un groupe de patientes allemandes (cf. section 2.4.7 du présent rapport).

Des démarches sont alors entamées par ces groupes de patientes pour faire reconnaître la dangerosité qu'elles attribuent au DIU Mirena®. Cette démarche est relayée par la presse au début du mois de mai 2017. Après cette médiatisation, l'ANSM a publié le 12 mai 2017 un point d'information. Dans celui-ci, elle informait de sa volonté de procéder à des investigations au niveau national sur l'ensemble des déclarations d'effets indésirables reçues en lien avec le DIU Mirena®.

A ce contexte particulier de médiatisation, coïncide dans le cadre du DIU Mirena® la mise en service du site / du portail de signalement des effets sanitaires indésirables par le ministère de la Santé. Ce site ou portail de signalement<sup>2</sup>, en particulier destiné à favoriser la notification par les patients, a en effet été mis en service le 13 Mars 2017.

Cette chronologie particulière (activité des communautés virtuelles de patients à partir de début 2017, ouverture du portail de signalement à partir de Mars 2017, et médiatisation de l'action des groupes de patientes à partir de Mai 2017) doit être prise en compte lors de l'analyse des données de notification spontanée.

---

<sup>1</sup><http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66349230>

<sup>2</sup>Accessible à l'adresse <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/>

## **2. MIRENA®, JAYDESS® : ANALYSE DES DONNEES DE NOTIFICATION SPONTANEE**

### 2.1. Méthodes

#### **Chiffres de vente**

Les chiffres de ventes pour MIRENA®, JAYDESS® et certains DIU-Cu sont issus de la base OpenHealth (extrapolation à la France de données de ventes recueillies auprès de 3004 officines) sur la période 2010-2016 ; ils ont été fournis par l'ANSM.

#### **Analyse des notifications spontanées de la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV)**

L'analyse porte sur les notifications spontanées d'effets indésirables reçues par les centres régionaux de pharmacovigilance et enregistrées dans la Base nationale de Pharmacovigilance jusqu'au 08/08/2017.

L'analyse a porté sur deux périodes en fonction de la date de notification : avant ou après le 15 mai 2017, à partir des requêtes de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) faites par l'ANSM le 04/08/2017 avec les critères suivants :

- Produit ou spécialité : «Mirena» ou «Jaydess»
- Imputabilité OMS : «Suspect» ou «Interaction »
- Date de notification : «< au 15/05/2017» ou « ≥ 15/05/2017».

Les résultats des requêtes ont été transmis sous format Excel avec les commentaires (narratifs) des cas sous format pdf ; toutes les analyses ont été réalisées à l'aide des logiciels Excel et SAS version 9.4 et stratifiées sur la période de notification (avant le 15/05/2017 vs. après le 15/05/2017).

Pour la distribution des cas en fonction de la classe organe (SOC) et du niveau de codage HLT (High Level Term), tous les effets indésirables codés, quelque soit leur rang, ont été pris en compte, chaque SOC n'étant comptabilisé qu'une seule fois par cas, lorsque plusieurs EI appartenant au même SOC étaient codés. Il en est de même pour les HLT.

Pour chaque SOC, les dix PT (Preferred Term) les plus fréquents sont présentés en fonction de la période de notification.

#### **Détection automatisée des signaux**

La détection automatisée de signaux (DAS) sur la période (01/01/2000-03/01/2017) a été faite le 22/06/2017 par l'ANSM à partir des données de la BNPV sur l'ATC G02BA03 (DIU en plastique avec des progestatifs). Transmission par l'ANSM d'un fichier Excel avec les couples (Médicaments-EI) pour lesquels il existe une disproportionnalité statistique (calcul avec la méthode GPS PhVID qui est une adaptation de la méthode historique GPS, méthode bayésienne).

Les EI figurant dans ce fichier ont été recherchés dans le résumé des caractéristiques (RCP, source Base de données publiques des Médicaments ) de Mirena® (dernière mise à jour du 23/05/2017) et Jaydess® (dernière mise à jour du 23/03/2017) et classés selon la présence ou non d'une mention dans le RCP, après analyse des cas de la BNPV et recherche

bibliographique, en plusieurs catégories (signal clos, signal confirmé avec proposition de mesures, signal potentiel en suivi, signal déjà en cours de traitement, nouveau signal potentiel et signal non retenu).

### Recherche bibliographique

Une recherche bibliographique axée sur les effets indésirables issus de la détection des signaux a été effectuée dans la base de données Medline via Pubmed, utilisant les termes (« Mirena OR levonorgestrel OR intra-uterine device OR progestogens » AND « terme MeSH correspondant à l'effet ») ; cette recherche a été mise à jour le 22 septembre 2017.

### Données du PRAC

Les rapports d'évaluation du signal européen pour les DIU au levonorgestrel (Mirena®, etc.) de février et mai 2017 ont été transmis par l'ANSM.

### Analyse des données de l'Echantillon Généralistes des Bénéficiaires (EGB)

Une analyse des données de l'EGB a été réalisée pour caractériser les patientes porteuses de DIU LNG en France, comparer leurs caractéristiques à celles des porteuses de DIU au cuivre, et comparer les fréquences de survenue de certains effets entre les porteuses de DIU LNG et les porteuses de DIU au cuivre.

## 2.2. Résultats

### 2.2.1. Evolution des données de ventes de Mirena® et de Jaydess® sur la période d'étude

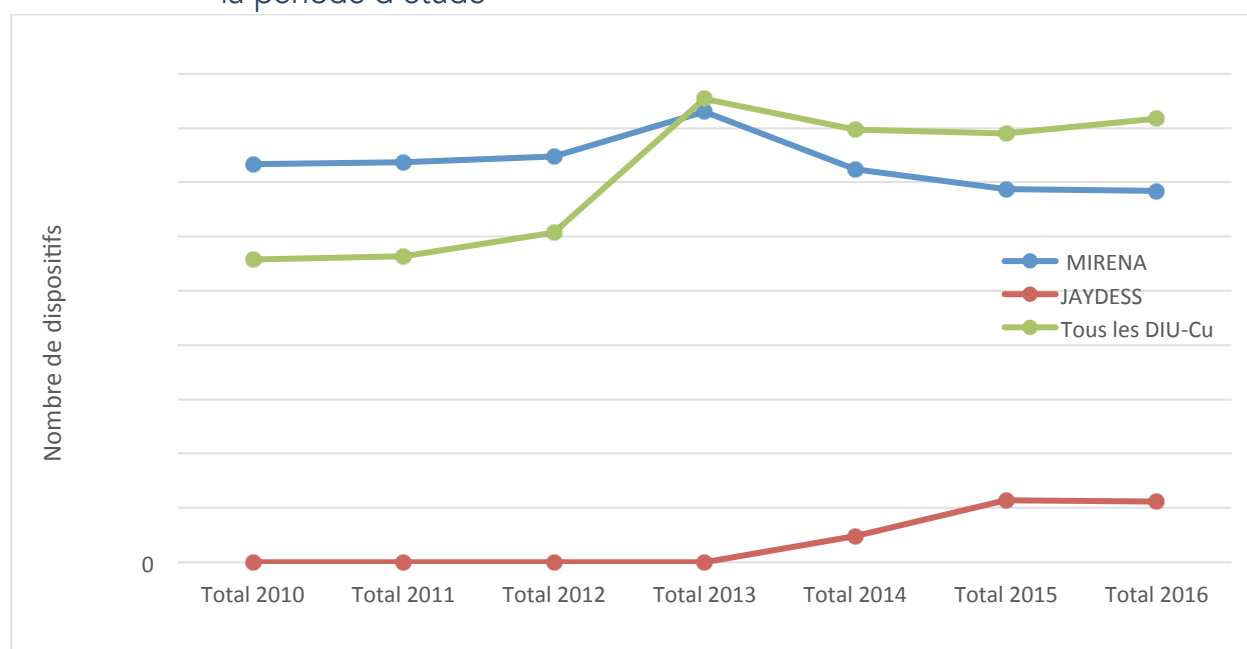


Figure 1. Evolution des ventes de Mirena® et de Jaydess®, ainsi que des DIU au Cuivre en France entre 2010 et 2016 – Données issues de la bases OpenHealth

Les ventes de Mirena® et des DIU au cuivre évoluent entre 2010 et 2016 avec un pic en 2013, marqué pour les DIU au cuivre pour lesquels l'augmentation par rapport à 2012 dépasse les xxxxx unités. Les ventes de ces produits diminuent ensuite en 2014 pour se stabiliser par la suite ; cette baisse pourrait être reliée à la commercialisation de Jaydess® au cours de cette année. Au total, le nombre d'unités de DIU vendus est passé d'un peu plus de xxxx en 2010 (dont près de xxxxx de type Mirena® délivrant du lévonorgestrel) à plus de xxxxxx en 2016 (dont près de xxxxxx délivrant du lévonorgestrel, incluant un peu plus de xxxxxx unités de Mirena®). L'augmentation du nombre d'unités vendues sur la période est donc de l'ordre de 25 % tous dispositifs confondus, et de l'ordre de 8,5 % pour les dispositifs délivrant du lévonorgestrel.

### 2.2.2. Evolution des mentions sur le web concernant le DIU Mirena® sur la période d'étude

Afin de comprendre la nécessité de scinder en deux la période d'étude, il était nécessaire d'illustrer l'importance du phénomène de médiatisation entourant Mirena®. Pour cela, nous avons utilisé les données fournies par Google Trends, en interrogeant l'outil pour le terme Mirena® pour les années 2010 à 2016 en France et dans le monde. Google Trends fonctionne comme un outil de suivi et d'analyse des tendances de mots-clés saisis sur les moteurs de recherche de Google ; les valeurs sont exprimées en base 100, base attribuée à la valeur la plus élevée observée sur la période d'étude. Cette évolution est illustrée pour la France (Figure 2), quelle que soit le pays (Figure 3), pour les Etats-Unis (Figure 4), l'Allemagne (Figure 5), le Royaume-Uni (Figure 6) et l'Australie (Figure 7).

Les données montrent une tendance quasi-constante sur l'ensemble de la période, avec, pour seul épiphénomène avant le mois de mai 2017, un pic modéré en Janvier 2013, retrouvé également pour les données mondiales et plus marqué aux Etats-Unis. Les données concernant ce pays montrent d'ailleurs une succession de pics avec des valeurs élevées par exemple correspondant aux périodes d'Octobre 2012, Janvier 2013, et Juillet 2015. Le pic observé en France en mai 2017 influence les données mondiales mais n'a eu aucun impact sur les requêtes effectuées aux USA ; il a cependant pu avoir un impact sur les requêtes effectuées en Australie ou au Royaume-Uni, pays dans lesquels le volume de requêtes associé au Mirena® présentait une tendance linéaire depuis 2010, marqué par très peu de pics de requêtage.

L'origine des différents pics observés aux Etats-Unis est difficile à tracer mais pourrait correspondre à différentes médiatisations par des firmes juridiques de la possibilité de poursuite du laboratoire Bayer®, médiatisation mettant en avant la Warning Letter envoyé en 2010 par la FDA aux Laboratoires Bayer ® et exprimant l'opinion de la FDA « *Bayer overstates the efficacy of Mirena, presents unsubstantiated claims, minimizes the risk of using Mirena, and includes false or misleading presentations regarding Mirena.* ». Une première lettre avait d'ailleurs été adressée par la FDA au laboratoire le 26 Mars 2009 informant que la FDA considérait que le laboratoire n'assurait pas une information efficace des patients concernant les effets indésirables possibles du produit. Le texte exact de ces lettres est introuvable ce qui ne permet pas d'identifier la nature des effets concernés. Le pic de Janvier 2013 pourrait

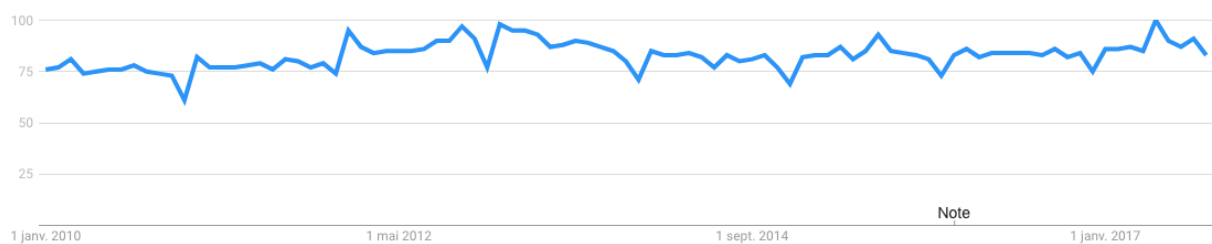
correspondre à la médiatisation de la supériorité du DIU Mirena® sur les contraceptions classiques chez les femmes présentant des règles abondantes, mais également à l'obtention de l'AMM pour un concurrent du DIU Mirena® aux Etats-Unis, le DIU Skyla® (également commercialisé par les laboratoires Bayer®). On retrouve associé à nombre de mentions de Mirena® dans les actualités correspondant aux périodes des autres pics, le renvoi vers des firmes juridiques ou vers le site du *Mirena IUD Lawsuit Legal Center*. Aucune de ces médiatisations ne semble avoir eu d'impact en dehors des Etats-Unis et des pays voisins (aucun impact en France, au Royaume-Uni, ou en Australie).

Si la France et les pays voisins avaient fait l'objet de variations comparables autour de leur tendance jusqu'en Mai 2017, la notoriété observée à cette période due à la médiatisation en France apparaît bien comme un phénomène exceptionnel, sans relation manifeste avec des interrogations concomitantes dans les autres pays. Ce phénomène, par son ampleur et sa singularité, justifie la considération de deux périodes d'analyse pour les données de pharmacovigilance ; son caractère national implique également qu'aucune comparaison valide ne pourra être effectuée avec les autres pays concernant les notifications observées après la période du pic, soit le mois de Mai 2017. Par comparaison, et bien que le PRAC ait débuté en Janvier 2017 un réexamen de la sécurité des DIU LNG à la suite de la signature en Allemagne, d'une pétition mettant en cause la sécurité du Mirena®, les données concernant ce pays ne montre pas de pic d'attention comparable à celui observé en France (Figure 8).

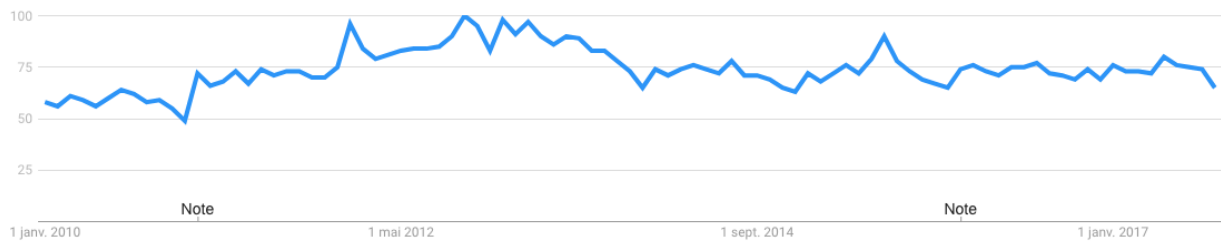
En outre, l'estimation et l'interprétation des taux de notifications à partir de ces notifications paraît complexe, surtout en l'absence d'information concernant la date de pose pour nombre de notifications émanant de patientes. Dans ce rapport, nous avons choisi de ne pas intégrer de tels calculs.



**Figure 2. Tendence concernant le volume de requête mentionnant Mirena® en France depuis le 01/01/2010 – Données issues de Google Trends®**



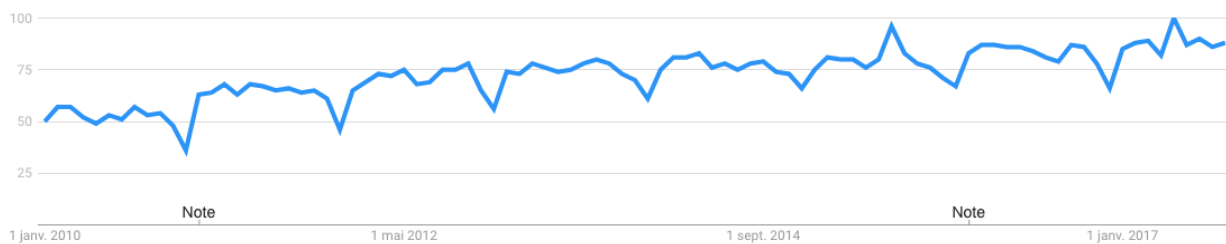
**Figure 3. Tendence concernant le volume de requête mentionnant Mirena® dans le Monde depuis le 01/01/2010 – Données issues de Google Trends®**



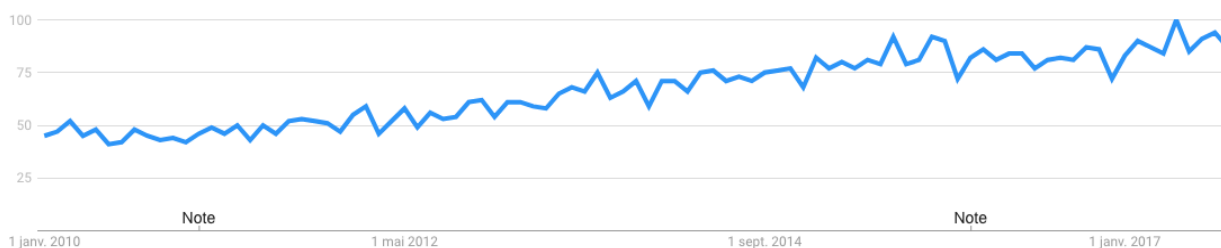
**Figure 4. Tendence concernant le volume de requête mentionnant Mirena® aux Etats-Unis depuis le 01/01/2010 – Données issues de Google Trends®**



**Figure 5. Tendence concernant le volume de requête mentionnant Mirena® en Allemagne depuis le 01/01/2010 – Données issues de Google Trends®**



**Figure 6. Tendence concernant le volume de requête mentionnant Mirena® au Royaume-Uni depuis le 01/01/2010 – Données issues de Google Trends®**



**Figure 7. Tendence concernant le volume de requête mentionnant Mirena® en Australie depuis le 01/01/2010 – Données issues de Google Trends®**



**Figure 8. Tendence concernant le volume de requête mentionnant Mirena® en Allemagne depuis le 01/01/2010 – Données issues de Google Trends®**



### 2.2.3. Description globale des données de notification spontanée sur la période d'étude

Toutes les descriptions ont été données en séparant la période complète de notification en deux afin de distinguer les notifications réalisées avant le 15 Mai 2017 et les notifications réalisées à partir de cette date.

Pour le DIU Mirena®, le nombre de notifications enregistrées à la date du 8 août 2017 est de 510 (dont 272 graves, 53 %) pour les notifications faites avant le 15 Mai 2017 et de 2714 (dont 1789 graves, 66 %) à partir du 15 mai 2017 (Tableau 1).

Pour le DIU Jaydess®, le nombre de notifications enregistrées à la date du 8 août 2017 est de 29 (dont 19 graves, 55%) pour les notifications faites avant le 15 Mai 2017 et de 38 (dont 25 graves, 66%) à partir du 15 mai 2017. Les notifications concernant ce DIU sont très peu nombreuses, avec des effets indésirables très proches de ceux rapportés dans les notifications pour le DIU Mirena®. De ce fait, dans la suite du rapport, les résultats de l'analyse des notifications des effets indésirables sont détaillés uniquement pour le DIU Mirena®. Les notifications graves concernant le Jaydess® (hors autre situation médicale) sont présentées en annexe.

On constate tout d'abord une explosion du nombre de notifications faites par les patients après le 15 Mai 2017 et la médiatisation de l'action des groupes de patients. L'effet de notoriété provoqué aboutit à une modification importante des caractéristiques des notifications (Tableau 1). Alors que le nombre médian d'effet rapporté par notification était de 1 (Intervalle InterQuartile, IIQ : 1-3 ; Min-Max : 1-17) avant cette date, il est de 6 (Intervalle InterQuartile : 4-9 ; Min-Max : 1-37) avec un maximum de 37 effets rapportés pour une seule et même notification. Le nombre de classes d'effets indésirables (SOC) par notification évolue de façon similaire, passant d'une médiane de 1 (IIQ : 1-2) à 5 (IIQ : 3-6). La notification spontanée représentait environ 55 % des notifications dans la première période (ou 72% si on ne tient pas compte des cas - antérieurs à 2007- où cette information n'était pas renseignée), mais plus de 99 % dans la seconde, pour laquelle la proportion de notificateurs non professionnels de santé, déjà élevée dans la première puisque supérieure à 23 %, atteignait presque 99 %. Enfin la proportion d'effets graves augmentait entre les deux périodes, passant de 53 à 66 %.

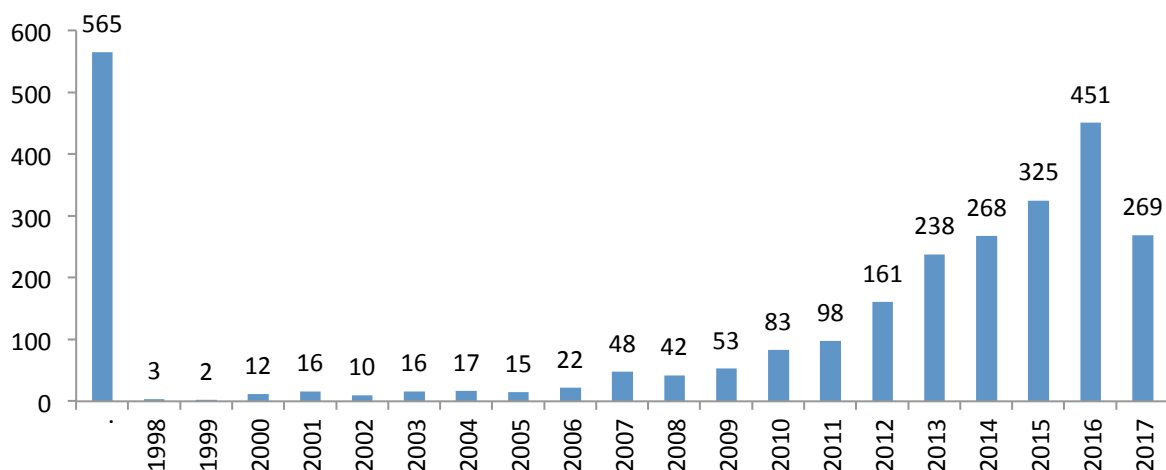
Si certaines de ces modifications pouvaient relever en partie d'un meilleur remplissage des notifications dans la période suivant le 15 Mai 2017, conclure dans ce sens apparaît difficile. En effet, le type de notification a considérablement changé entre les deux périodes, comme en témoignent les changements importants observés dans les types d'effets rapportés (Tableau 2). Les SOC sont dans l'ensemble tous plus représentés au sein des notifications dans la période suivant le 15 Mai 2017 que dans la période précédente, ce qui traduit l'augmentation importante du nombre d'effets mentionnés par notification au cours de cette période. Si dans l'ensemble, on observe un rapport de l'ordre de 2 entre les deux périodes pour la proportion des notifications mentionnant au moins un effet indésirable pour un SOC donné, l'augmentation apparaît plus importante pour certains SOC, pour les cas graves comme non graves : Affections cardiaques, Affections de l'oreille et du labyrinthe, Affections des Organes de la reproduction et du sein, Affections du système nerveux, Affections gastro-intestinales,

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif, et Affections psychiatriques. Le détail des principaux HLT mentionnés pour ces affections, par période et par gravité, est donné dans le Tableau 3.

Pour ces SOC, l'examen de l'évolution des notifications entre les deux périodes par HLT et par gravité permet de distinguer certaines modifications importantes dans la gravité des effets rapportés. Les notifications d'acné considérées comme graves par exemple sont ainsi beaucoup plus représentées dans la période suivant le 15 Mai 2017, de même que les notifications d'alopécie ou de kystes et tumeurs de l'ovaire et des trompes (celles-ci apparaissent graves au regard du retentissement de l'effet, mais correspondent en fait à des lésions sans signe de malignité rapporté dans les notifications). Les notifications concernant des signes et symptômes mammaires augmentent également considérablement ; elles sont en quasi-totalité en rapport avec des douleurs mammaires déclarées par des patientes, et considérées comme graves dans deux-tiers des cas environ dans la période suivant le 15 Mai 2017. L'augmentation est également importante pour les céphalées et les céphalées migraineuses ou déclarées comme telles, pour lesquelles on peut faire les mêmes remarques : des notifications émanant essentiellement des patientes à partir du 15 Mai 2017 et qualifiées par elles de graves au regard de leur retentissement sur la vie courante dans près de deux-tiers des cas. Le constat peut en fait être étendu à la majorité des notifications mentionnant des effets indésirables fréquemment rapportés par les utilisateurs de médicaments et pour lesquels le risque de base est élevé dans la population ; le caractère comparable des caractéristiques en termes de notification par les patients et de gravité tenant dans le contexte des notifications liées au DIU Mirena® au phénomène de notifications multi-effets très important (plus de 25 % des notifications mentionnant au moins neuf effets ou effets, avec un maximum de 37).

Pour les notifications faites après le 15 mai 2017, aucune date de survenue du ou des effet(s) indésirable(s) rapporté(s) n'est disponible pour 565 notifications, soit plus de 20 % des cas.

La Figure 9 montre la distribution de la date de survenue des effets indésirables par notification, en prenant en compte la première date de survenue, si la notification comprend plusieurs effets avec des dates de survenue différentes.



**Figure 9. Distribution des dates de survenue des effets indésirables les plus précoces dans les notifications faites à partir du 15 mai 2017 (Données Base BNPV au 8 août 2017)**

La responsabilité potentielle de Mirena® dans les effets indésirables les plus significatifs au regard de la gravité des notifications associées ou des signaux de disproportionnalité détectés est examinée dans les sections 2.2.4, 2.2.5 et 2.2.6. La liste des dix PT les plus fréquemment rencontrés par SOC et par période de notification, est fournie en Annexe (Annexe1).

**Tableau 1. Caractéristiques des notifications et des patientes selon la période de notification pour Mirena® (données BNPV au 8 Août 2017).**

	Notifications faites avant le 15 Mai 2017 (N= 510)	Notifications faites à partir du 15 Mai 2017 (N= 2 714)
<b>Age en années, médiane [IQR]</b>	36 [32 - 42]	36 [31 - 41]
<b>Nombre total de médicaments</b>		
Moyenne	1,3	1,0
Médiane [Intervalle Inter Quartile]	1 [1; 1]	1 [1; 1]
[Min - Max]	[1; 8]	[1; 3]
<b>Nombre d'effets indésirables (PT) par cas</b>		
Moyenne (± e-t)	2,4 (2,4)	7,2 (4,3)
Médiane [Intervalle Inter Quartile]	1 [1; 3]	6 [4; 9]
[Min - Max]	[1; 17]	[1; 37]
<b>Nombre de SOC par cas</b>		
Moyenne (± e-t)	1,9 (1,7)	5 (2,3)
Médiane [Intervalle Inter Quartile]	1 [1; 2]	5 [3; 6]
[Min - Max]	[1; 12]	[1; 17]
<b>Modalité de déclaration, n (%)</b>		
Notification spontanée	279 (54,7)	2696 (99,3)
Question	34 (6,7)	6 (0,2)
Collecte	51 (10)	0
Enquête locale	1 (0,2)	3 (0,01)
PMSI	20 (3,9)	0
Non renseigné*	125 (24,5)	9 (0,03)
<b>Type de Cas, n (%)</b>		
Effet indésirable	479 (93,9)	2710 (99,9)
Grossesse	20 (3,9)	0
Allaitement	2 (0,4)	1 (0)
Erreur médicamenteuse	1 (0,2)	0
Interaction	1 (0,2)	0
Sevrage		1 (0)
Autre	6 (1,2)	0
Non renseigné	1 (0,2)	2 (0,01)
<b>Type de notificateur, n (%)</b>		
Non Professionnel	119 (23,3)	2675 (98,6)
Médecin Spécialiste	212 (41,6)	15 (0,06)
Médecin Généraliste	131 (25,7)	6 (0,02)
Pharmacien	37 (7,3)	6 (0,02)
Infirmière / Autre professionnel	10 (0,2)	11 (0,04)
Non renseigné	1 (0,2)	1 (0)
<b>Cadre de notification, n (%)</b>		
Hôpital / Clinique	107 (21,0)	11 (0,04)
Autre hospitalier	53 (10,4)	13 (0,05)
Liberal	217 (42,5)	8 (0,03)
Institutionnel	1 (0,2)	0
Industriel	1 (0,2)	0
Autre**	96 (18,8)	2135 (78,7)
Non renseigné**	35 (6,9)	547 (20,2)
<b>Grave, n (%)</b>	272 (53,3)	1789 (65,9)

\* item non renseigné avant 2007 ; \*\* items pouvant correspondre aux notifications patients

**Tableau 2. Effets ou effets indésirables mentionnés dans les notifications concernant Mirena®, par Système Organe Classe (SOC), selon la période de notification (données BNPV au 4 Août 2017).**

Notifications avec au moins un effet correspondant au SOC, n (%)	Notifications faites avant le 15 Mai 2017 N= 510		Notifications faites à partir du 15 Mai 2017 N= 2 714	
	Non graves N=238	Graves N=272	Non graves N=925	Graves n = 1789
<b>Affections psychiatriques*</b>	54 (22,7)	<b>52 (19,1)</b>	745 (80,5)	<b>1569 (87,7)</b>
<b>Affections du système nerveux*</b>	49 (20,6)	<b>57 (21,0)</b>	507 (54,8)	<b>957 (53,5)</b>
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration*</b>	45 (18,9)	<b>55 (20,2)</b>	489 (52,9)	<b>967 (54,1)</b>
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané*</b>	105 (44,1)	45 (16,5)	487 (52,6)	<b>900 (50,3)</b>
<b>Affections des organes de reproduction et du sein*</b>	42 (17,6)	22 (8,1)	404 (43,7)	<b>794 (44,4)</b>
Investigations	38 (16,0)	24 (8,8)	378 (40,9)	782 (43,7)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	29 (12,2)	17 (6,3)	312 (33,7)	686 (38,3)
Affections gastro-intestinales	30 (12,6)	16 (5,9)	335 (36,2)	648 (36,2)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	9 (3,8)	7 (2,6)	200 (21,6)	425 (23,8)
Affections oculaires	9 (3,8)	9 (3,3)	134 (14,5)	254 (14,2)
Affections cardiaques	6 (2,5)	8 (2,9)	101 (10,9)	245 (13,7)
Affections vasculaires	13 (5,5)	17 (6,3)	82 (8,9)	195 (10,9)
Infections et infestations	6 (2,5)	6 (2,2)	81 (8,8)	170 (9,5)
Troubles du métabolisme/ nutrition	5 (2,1)	2 (0,7)	53 (5,7)	146 (8,2)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. Kystes et polypes)	2 (0,8)	10 (3,7)	19 (2,1)	77 (4,3)
Affections endocriniennes	3 (1,3)	0 (0,0)	20 (2,2)	53 (3,0)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	4 (1,7)	21 (7,7)	15 (1,6)	34 (1,9)
<b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales*</b>	11 (4,6)	<b>48 (17,6)</b>	9 (1,0)	28 (1,6)
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions*</b>	1 (0,4)	<b>48 (17,6)</b>	3 (0,3)	25 (1,4)
Affections du système immunitaire	1 (0,4)	1 (0,4)	11 (1,2)	10 (0,6)
Affections hépatobiliaires	4 (1,7)	4 (1,5)	3 (0,3)	17 (1,0)
Affections hématologiques/système lymphatique	3 (1,3)	3 (1,1)	6 (0,6)	10 (0,6)
Actes médicaux et chirurgicaux	1 (0,4)	7 (2,6)	3 (0,3)	11 (0,6)
Problèmes de produit	2 (0,8)	20 (7,4)	3 (0,3)	10 (0,6)
Circonstances socio-environnementales	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	5 (0,3)
Affections congénitales, familiales et génétiques	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)

\* les cinq SOC les plus fréquents parmi les notifications graves, par période de notification, sont notés en gras.

**Tableau 3. Effets ou effets indésirables mentionnés dans les notifications concernant Mirena®, par Système Organe Classe (SOC) et High Level Term (HLT) selon la période de notification (données BNPV au 4 Août 2017).**

Caractéristiques, n (%)	Avant le 15 mai 2017, n = 510		A partir du 15 mai 2017, n = 2714	
	Non grave, n = 238	Grave, n = 272	Non grave, n = 925	Grave, n = 1789
<b>Affections cardiaques</b>				
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA	4 (1,7)	6 (2,2)	76 (8,2)	151 (8,4)
Signes et symptômes cardiaques NCA	1 (0,4)	1 (0,4)	24 (2,6)	86 (4,8)
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>				
Signes et symptômes de l'oreille interne	9 (3,8)	7 (2,6)	198 (21,4)	417 (23,3)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
Acnés	42 (17,6)	11 (4,0)	126 (13,6)	251 (14,0)
Alopécies	35 (14,7)	11 (4,0)	279 (30,2)	495 (27,7)
Hypertrichoses	15 (6,3)	3 (1,1)	138 (14,9)	239 (13,4)
Prurit NCA	7 (2,9)	2 (0,7)	21 (2,3)	45 (2,5)
Urticaires	8 (3,4)	6 (2,2)	8 (0,9)	18 (1,0)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>				
Kystes et tumeurs de l'ovaire et des trompes	5 (2,1)	4 (1,5)	53 (5,7)	158 (8,8)
Menstruations et saignements utérins NCA	5 (2,1)	1 (0,4)	40 (4,3)	71 (4,0)
Oligoménorrhées	4 (1,7)	1 (0,4)	20 (2,2)	32 (1,8)
Polyménorrhées	4 (1,7)	2 (0,7)	28 (3,0)	51 (2,9)
Signes et symptômes de l'appareil génital NCA	4 (1,7)	6 (2,2)	45 (4,9)	100 (5,6)
Signes et symptômes mammaires	15 (6,3)	4 (1,5)	185 (20,0)	331 (18,5)
Signes et symptômes vulvovaginaux	5 (2,1)	2 (0,7)	79 (8,5)	165 (9,2)
<b>Affections du système nerveux</b>				
Céphalées NCA	20 (8,4)	15 (5,5)	198 (21,4)	354 (19,8)
Céphalées migraineuses	19 (8,0)	7 (2,6)	201 (21,7)	404 (22,6)
Hémorragies du système nerveux central et AVC	0 (0,0)	18 (6,6)	1 (0,1)	4 (0,2)
Paresthésies et dysesthésies	5 (2,1)	3 (1,1)	90 (9,7)	191 (10,7)
Pertes de mémoires (excl démence)	2 (0,8)	6 (2,2)	91 (9,8)	215 (12,0)
Signes et symptômes neurologiques NCA	3 (1,3)	3 (1,1)	19 (2,1)	49 (2,7)
<b>Affections gastro-intestinales</b>				
Douleurs gastro-intestinales et abdominales	9 (3,8)	9 (3,3)	196 (21,2)	323 (18,1)
Flatulence, ballonnement et distension	8 (3,4)	2 (0,7)	112 (12,1)	221 (12,4)
Symptômes de nausées et de vomissements	8 (3,4)	2 (0,7)	65 (7,0)	150 (8,4)

**Tableau 3 (suite). Effets ou effets indésirables mentionnés dans les notifications concernant Mirena®, par Système Organe Classe (SOC) et High Level Term (HLT) selon la période de notification (données BNPV au 4 Août 2017).**

Caractéristiques, n (%)	Avant le 15 mai 2017, n = 510		A partir du 15 mai 2017, n = 2714	
	Non grave, n = 238	Grave, n = 272	Non grave, n = 925	Grave, n = 1789
<b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>				
Avortements spontanés	0 (0,0)	5 (1,8)	0 (0,0)	4 (0,2)
Complications maternelles de la grossesse NCA	0 (0,0)	22 (8,1)	0 (0,0)	13 (0,7)
Grossesses non intentionnelles	3 (1,3)	11 (4,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
<b>Affections musculo-squelettiques/tissu conjonctif</b>				
Douleurs dans les muscles	6 (2,5)	4 (1,5)	58 (6,3)	128 (7,2)
Douleur et inconfort musculosquelettiques / t. conjonctif	17 (7,1)	6 (2,2)	193 (20,9)	410 (22,9)
Signes et symptômes articulaires	6 (2,5)	8 (2,9)	98 (10,6)	189 (10,6)
<b>Affections oculaires</b>				
Perte partielle de la vision	0 (0,0)	1 (0,4)	16 (1,7)	39 (2,2)
Troubles visuels NCA	5 (2,1)	5 (1,8)	97 (10,5)	180 (10,1)
<b>Affections psychiatriques</b>				
Perturbations de l'humeur et de l'émotivité NCA	16 (6,7)	10 (3,7)	226 (24,4)	466 (26,0)
Symptômes de l'anxiété	15 (6,3)	17 (6,3)	247 (26,7)	623 (34,8)
Troubles dépressifs	22 (9,2)	32 (11,8)	273 (29,5)	779 (43,5)
Troubles du désir sexuel	20 (8,4)	15 (5,5)	419 (45,3)	866 (48,4)
<b>Investigations</b>				
Actes d'examen physique et de l'état des organes	34 (14,3)	20 (7,4)	373 (40,3)	774 (43,3)
Explorations fonctionnelles hépatiques	3 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>				
Complications d'interventions sur l'appareil génital / seins	0 (0,0)	46 (16,9)	0 (0,0)	10 (0,6)
<b>Troubles généraux / site d'administration</b>				
Complications associées au dispositif NCA	1 (0,4)	6 (2,2)	1 (0,1)	4 (0,2)
Douleur et gêne NCA	2 (0,8)	4 (1,5)	36 (3,9)	124 (6,9)
Etats asthéniques	20 (8,4)	20 (7,4)	438 (47,4)	866 (48,4)
Oedèmes	6 (2,5)	2 (0,7)	13 (1,4)	19 (1,1)
Réponses thérapeutiques et non thérapeutiques	8 (3,4)	19 (7,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Signes et symptômes généraux NCA	9 (3,8)	5 (1,8)	25 (2,7)	34 (1,9)

#### 2.2.4. Analyse des effets indésirables graves

Pour les notifications graves, la répartition des critères de gravité, selon la période de notification, est détaillée dans le Tableau 4.

**Tableau 4. Critères de gravité des notifications graves Mirena® selon la période (données BNPV au 4 Août 2017).**

	Notifications faites avant le 15 Mai 2017 N= 510	Notifications faites à partir du 15 Mai 2017 N= 2 714
<b>Grave, n (%)</b>	272 (53,3)	1789 (65,9)
<b>Critères de Gravité (n, %)</b>		
Décès	3 (1,1)	0
Mise en jeu du pronostic vital	15 (5,5)	4 (0,2)
Incapacité	7 (2,6)	26 (1,5)
Anomalie congénitale	0	0
Hospitalisation	150 (55,2)	106 (5,9)
Autre situation médicale grave	101 (37,3)	1665 (93,3)

Critères de gravité tels que codés dans la BNPV, plusieurs critères pouvant être codés par cas depuis 2007

Pour les notifications de la période antérieure au 15 mai 2017, le critère « hospitalisation » est le critère de gravité le plus fréquemment retrouvé (150 notifications, soit 55% des cas graves), suivi par le critère de gravité « autre situation médicale grave » (101 notifications, soit 37%), alors que ce dernier est retrouvé majoritairement (1165 notifications, soit 93%) dans les notifications faites après le 15 mai 2017, suivi par le critère « hospitalisation » (106 notifications, soit 5,9%).

La liste des cas graves avec les critères de gravité hors autre situation grave par période de notification est détaillée en annexe (Annexes 2 à 5).

Pour la période antérieure au 15 mai 2017, les cinq SOC le plus fréquemment retrouvés dans les cas graves sont (Tableaux 2 et 3) :

- les affections du système nerveux (21%), les deux HLT les plus représentés étant i) les Hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires cérébraux et ii) les Céphalées non classées ailleurs (NCA). Les notifications correspondant au HLT Hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires cérébraux correspondent en partie aux cas d'accidents ischémiques cérébraux recueillis dans le cadre de l'étude Contraception hormonale et thrombose réalisée en 2013 par le Réseau des Centres de Pharmacovigilance dans les CHU avec identification systématique via le PMSI, avec une série de cas enregistrés en 2013 (cf. Annexe 2),
- les troubles généraux et anomalies au site d'administration (19%), les deux HLT les plus représentés étant i) les Etats asthéniques et ii) les Réponses thérapeutiques et non thérapeutiques,
- les affections psychiatriques (19%), les deux HLT les plus représentés étant i) les Troubles dépressifs et ii) les Symptômes de l'anxiété et les Troubles du désir sexuel,

- les affections gravidiques (18%), les trois HLT les plus représentés étant i) les Complications maternelles de la grossesse NCA, ii) le HLT Grossesse, travail et accouchement normaux et iii) le HLT Grossesses non intentionnelles,
- les lésions, intoxications et complications d'intervention (18%), avec notamment le HLT Complications d'intervention sur l'appareil génital (et correspondant à une série de cas de perforation utérine) (cf. Annexe 2).

Pour la période suivant le 15 mai 2017, les cinq SOC les plus fréquemment retrouvés dans les cas graves sont (Tableaux 2 et 3) :

- les affections psychiatriques (88%), les trois HLT les plus représentés étant i) les Troubles du désir sexuel, ii) les Troubles dépressifs et iii) les Symptômes de l'anxiété,
- les troubles généraux et anomalies au site d'administration (54%), les deux HLT les plus représentés étant i) les Etats asthéniques et ii) le HLT douleur et gêne NCA,
- les affections du système nerveux (53%), les deux HLT les plus représentés étant i) les Céphalées migraineuses et ii) les Céphalées NCA,
- les affections cutanées (50%), les trois HLT les plus représentés étant i) les Alopécies, ii) les Hypertrichoses et iii) les Acnés,
- Les affections des organes de la reproduction et du sein (44%), les trois HLT les plus représentés étant i) les Signes et symptômes mammaires, ii) les Signes et symptômes vulvovaginaux et iii) les Kystes et tumeurs de l'ovaire et des trompes.

Parmi les autres effets indésirables graves :

- Le SOC Investigations arrive en sixième position, avec 43,7% des notifications faites à partir du 15 mai 2017 (vs 9% des notifications de la période antérieure) et est représenté essentiellement par le HLT Actes d'examen physique et de l'état des organes (correspondant notamment à une modification du poids, dans le sens d'une augmentation dans la majorité des cas, plus rarement à une diminution).
- Les affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif (38%) correspondent notamment au HLT Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu conjonctif et au HLT Signes et symptômes articulaires, avec comme effets les plus fréquents Arthralgie, Myalgie et Tendinite (termes préférentiels).
- Les affections gastro-intestinales (36%) correspondent au HLT Douleurs gastro-intestinales et abdominales et au HLT Flatulence, ballonnement et distension.
- Les affections de l'oreille et du labyrinthe (24%) sont représentées essentiellement par le HLT Signes et symptômes de l'oreille interne, correspondant en particulier au terme préférentiel Vertige ainsi que des effets à type d'Acouphène.
- Les affections oculaires (14%) sont représentées essentiellement par les HLT Troubles Visuels NCA et Perte partielle de la vision, avec des effets codés avec les termes préférentiels Vision trouble, Baisse de l'acuité visuelle et Défauts visuels.
- Les affections cardiaques (13,7% des notifications faites partir du 15 mai 2017 vs 2,9% des notifications de la période antérieure) sont surtout représentées par les HLT Troubles du



rythme et de la fréquence cardiaque NCA et Signes et symptômes cardiaques NCA, avec des effets codés avec les termes préférentiels Tachycardie et Palpitations. Parmi les autres effets cardiaques, une notification très succincte rapporte un infarctus du myocarde, qui serait survenu un an après le retrait du DIU chez une femme de 43 ans, qui avait également signalé une prise de poids et une perte de cheveux .

Au cours de la période antérieure au 15 mai 2017, une notification d'infarctus rapporte un infarctus antéroseptal avec dissection spontanée de l'IVA et du tronc latéral, survenu 3 ans et demi après la pose du DIU, chez une femme de 37 ans aucun facteur de risque, ni facteur déclenchant .

### 2.2.5. Analyse des données de la BNPV concernant les décès

Trois cas de décès ont été rapportés parmi l'ensemble des notifications Mirena® et ont été notifiés au cours de la période antérieure au 15 Mai 2017.

Décès par aspergillome cérébral compliquant une greffe hépatique réalisée en raison de la survenue d'une hépatite fulminante aboutissant à une insuffisance hépato-cellulaire chez une jeune femme de 26 ans. L'atteinte hépatique a débuté 4 mois après la pose du DIU Mirena® ; Mirena® a été retiré environ une semaine avant la greffe.

Le bilan étiologique réalisé ne retrouvait aucun argument en faveur d'une origine infectieuse. Les autres médicaments cités dans la notification ont tous été débutés après la survenue des premiers signes d'atteinte hépatique. A noter cependant : i) l'instauration d'un traitement par Zelitrex® (valaciclovir) après la survenue d'un premier épisode d'atteinte hépatique avec insuffisance hépatique modérée, mais précédant de 10 jours la mise en évidence de lésions hépatiques nécrosantes, et de trois semaines le second épisode d'insuffisance hépatique gravissime ayant finalement conduit à la transplantation, ii) plusieurs épisodes rapportés de phytothérapie précédant la survenue de la première atteinte hépatique.

D'autres cas d'atteintes hépatiques sévères ont été rapportés avec le DIU Mirena®, dont un cas de cytolyse à près de 10N , ayant régressé après le retrait de Mirena®, et pour lequel le bilan infectieux était également négatif.

Au total, la responsabilité de Mirena® dans la survenue de cet effet ayant conduit au décès ne peut être affirmée, en présence d'autres médicaments ou produits à l'hépatotoxicité possible (valaciclovir, phytothérapie).

Ces deux cas concernent des effets liés à des grossesses survenues chez des patientes porteuses de Mirena®. Le premier est un cas de mort fœtale *in utero*, à 17 semaines d'aménorrhée dans un contexte malformatif avec anomalies touchant le cordon et l'artère ombilicale unique (Mirena® en place depuis 4 ans, retiré à deux mois de grossesse). Le second est un cas de grossesse extra-utérine ayant conduit à curetage et une coelioscopie. Le décès

rapporté concerne l'embryon ou le fœtus dans les deux cas. Les GEU sont un risque bien identifié des contraceptions par DIU ; concernant les malformations congénitales, le RCP du produit spécifie à ce jour, en section 4.6 « Étant donnée la forte efficacité contraceptive du système, l'expérience clinique concernant l'issue de grossesses sous traitement par MIRENA est limitée. Les femmes doivent être informées qu'à ce jour, il n'a pas été mis en évidence de lien de causalité entre des anomalies congénitales et l'utilisation de MIRENA lorsqu'une grossesse a été menée à terme avec le maintien en place de MIRENA. »

Dans les données de la BNPV, on note un autre cas de malformation avec une anomalie isolée de l'appareil génital, avec coalescence des grandes lèvres chez une petite fille dont la mère a démarré sa grossesse en même temps que la pose de Mirena® .

#### 2.2.6. Analyse des signaux de disproportionnalité identifiés pour Mirena® (données BNPV – période 01/01/2000-01/01/2017)

La détection automatisée des signaux porte sur la période allant de janvier de 2000 à janvier 2017, donc uniquement sur une partie des notifications faites avant le 15 mai 2017.

Parmi les 71 signaux de disproportionnalité identifiés par l'ANSM pour Mirena®, 16 concernaient des effets déjà listés à la fois dans les sections 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) et 4.8 (Effets indésirables) du Résumé des Caractéristiques du produit, 14 dans la section 4.8, 7 dans la section 4.4. Trois étaient listés dans une autre rubrique ; le terme de l'effet n'apparaissait pas mais un terme approchant était listé pour 15 de ces signaux de disproportionnalité. L'effet mis en avant dans le signal n'apparaissait pas, ni un terme approchant, pour 15 de ces disproportionnalités identifiées. Le dernier signal de disproportionnalité retrouvé était associé à un effet de « menstruation normale » (2 cas) ; nous n'avons pas considéré ce signal comme relevant d'un effet indésirable. Une revue de la littérature a été effectuée concernant les signaux correspondants à des effets non listés, dont le résultat est détaillé ci-après. L'analyse de l'ensemble des signaux concernant l'existence de mention dans le RCP avec le détail de ces mentions figure en Annexe de ce rapport.

##### 1. (et 1bis.) Signal de disproportionnalité pour l'effet « **FATIGUE** » (10 cas associés au signal) et signal de disproportionnalité associé pour l'effet « **ASTHENIE** » (10 cas associés au signal)

Les recherches bibliographiques associant directement les termes (« mirena » OR « intra-uterine device ») AND (« asthenia » OR « fatigue ») ne donnent pas de résultats dans la base de données Medline.

En effectuant une recherche plus large concernant (« mirena » AND « safety »), plusieurs articles généraux sont retrouvés. La mention d'asthénie ou de fatigue n'apparaît pas directement reliée au DIU Mirena® ; quelques cas d'effets de type fatigue sont cependant rapportés dans la méta-analyse publiée en 2009 par Kaunitz et al. Dans le cadre spécifique de la prise en charge des ménorragies, l'essai à 5 ans ECLIPSE, financé par le *Health Technology*

Assessment programme et comparant DIU libérant lévonorgestrel et traitement standard, ne retrouvait pas de différence entre les groupes concernant le critère de jugement auto-évalué d'« énergie » pour lequel les patientes avaient été interrogées dans le cadre de l'étude de l'effet du dispositif sur la qualité de vie.

**Sur un plan pharmacologique cependant, il convient de rappeler que les progestatifs agissent sur le système GABA avec un effet tout à fait compatible avec le développement de sensation de fatigue, rendant le signal retrouvé compatible avec un signal de sécurité. Nous considérons sur cet argument que l'information pourrait être renseignée dans le RCP du produit.**

Caractéristiques des cas

Les cas retrouvés pour les effets de fatigue ou d'asthénie correspondent dans la grande majorité à des notifications d'effets multiples dans lesquels on les retrouve fréquemment comme effets associés soit à des symptomatologies dépressives et à des symptômes hormonaux compatibles avec un effet de la progestérone (fatigue, métrorragies, tension mammaire, acné, pilosité augmentée, ces quatre derniers effets étant renseignés dans le RCP et la notice du Mirena®), soit avec des symptômes hormonaux davantage compatibles avec des effets de carence estrogéniques (perte de cheveux, diminution de la libido, bouffées de chaleur, prise de poids) et comparables aux symptômes retrouvés dans les états pré-ménopausiques. Dans ces notifications qui correspondent, dans la grande majorité, à des déclarations de patientes, on ne dispose pas le plus souvent d'éléments suffisants pour distinguer réellement dans ces dernières situations la part potentiellement attribuable au traitement et la part qui pourrait revenir à des états de pré-ménopause ou de ménopause. L'âge, quand il était renseigné, était cependant le plus souvent inférieur à 45 ans, inférieur à 40 ans dans plus de la moitié des cas.

Pour les cas avec symptômes compatibles avec une carence estrogénique, on peut se demander dans quelle mesure l'apparition de l'effet dans les semaines ou mois suivant la pose de Mirena® ne pourrait pas, en fait, être consécutif à l'arrêt préalable ou concomitant d'une contraception estroprogestative, et donc à l'arrêt d'apports en estrogènes. Les modifications de la balance estrogène/progestérone consécutives à cet arrêt et l'apport, même à des doses très faibles, de lévonorgestrel constitueraient une hypothèse pour expliquer ces effets. L'absence de connaissance concernant la contraception préalable et de résultats de dosages hormonaux ne permet pas de vérifier cette hypothèse dans les cas rapportés. Une hypothèse alternative consisterait à considérer ces effets comme secondaires à des anémies consécutives à des phénomènes de métrorragies importantes ; la fréquence de mention concomitante de ces effets (n=2) dans les cas liés au signal de disproportionnalité était cependant faible.

(Observations correspondantes : ).

## 2. Signal de disproportionnalité pour l'effet « **ARTHRALGIE** » (9 cas associés au signal)

On ne retrouve pas dans la littérature de publications concernant la survenue d'arthralgie chez des patientes porteuses de Mirena® ou, plus largement, de DIU libérant du lévonorgestrel.

### Caractéristiques des cas

Seuls 4 des 9 cas signalés sont retrouvés dans les notifications effectuées avant le 1er janvier 2017. En identifiant les notifications potentiellement reliées par la racine du terme (« art »), on identifie 10 cas en rapport avec arthralgie, douleur articulaire, articulation rigide ou arthromyalgie, dont 3 ayant entraîné une hospitalisation. Parmi ces 3 cas, un correspond à une récurrence de symptomatologie déjà présentée par la patiente sous Nexplanon® (etonogestrel), un survient dans un contexte évocateur d'une maladie de système, le dernier survient dans le contexte d'une réaction générale d'hypersensibilité ayant régressé avec le retrait du . A l'exception d'un autre cas grave (sans hospitalisation, médicalement confirmé : cas survenu dans un contexte de réaction allergique, les autres cas, dont trois sont considérés comme graves au regard du retentissement sur la vie courante sont tous rapportés dans le contexte de symptômes multiples similaires à celui des cas de fatigue précédemment évoqués. Au total, il existe une très forte hétérogénéité de présentation dans les cas en rapport avec ce signal d'arthralgie, de ce fait difficile à rapporter à un mécanisme particulier concernant l'effet potentiel du médicament. A noter toutefois, comme évoqué pour le signal de fatigue, quelques publications dans la littérature faisant état d'un rôle potentiel de la carence estrogénique et des modifications des équilibres de concentrations estrogène/progestérone dans le risque de poussée de rhumatisme inflammatoire et de polyarthrite rhumatoïde en particulier.

## 3. Signal de disproportionnalité pour l'effet « **AFFECTION AGGRAVEE** » (9 cas associés au signal)

Parmi les cas retrouvés, deux sont en rapport avec une aggravation de migraine, un avec une aggravation de céphalée (cas grave car considéré comme médicalement significatif, cas validé médicalement), deux concernent une aggravation d'un état dépressif, et pour un cas respectivement une aggravation d'une allergie et d'une acné ; tous ces effets sont tous listés dans le RCP de Mirena®. Les deux derniers cas concernent respectivement une aggravation d'une tendinite (résolutive après retrait du dispositif, effet décrit jusqu'à 1% des patientes sous Mirena® dans la littérature mais effet non mentionné dans le RCP) et d'une pelade. Ce dernier cas est considéré comme grave avec séquelle, l'analyse de l'imputabilité est complexe, le DIU n'ayant pas été retiré. Sur le plan chronologique, la poussée d'une pelade auparavant stable en dehors des périodes de grossesse correspond à la période suivant la mise en place du DIU, chez une patiente sous estroprogestatifs puis sous Microval® (lévonorgestrel) (durée inconnue) avant la pose de Mirena® (observation ). Au total, le signal de disproportionnalité pour affection aggravée n'apporte pas d'information de sécurité particulière concernant Mirena® en dehors de l'aggravation de tendinite, qui devrait être mentionnée dans le RCP au

vu de la littérature, et de cette observation unique de pelade qui, sans retrait de Mirena® et données d'évolution post-retrait, est insuffisante pour constituer un signal.

**4. Signal de disproportionnalité pour l'effet « ERYTHEME NOUEUX » (6 cas associés au signal)**

Aucune publication mettant en cause les DIU au lévonorgestrel ou le lévonorgestrel seul dans la survenue d'érythème noueux n'a été retrouvée. Un cas a été rapporté dans un essai clinique publié en 2004, dans un bras de traitement associant de l'éthinylestradiol 30 ug à du lévonorgestrel 150 ug ; ce cas a été retenu comme imputable au traitement. De fait, on retrouve dans la littérature des hypothèses concernant la relation possible entre grossesse et érythème noueux, et progestérone et érythème noueux. Le mécanisme sous-tendu n'est pas élucidé et ferait intervenir, pour les auteurs, une possible hypersensibilité aux estrogènes, à la progestérone, ou au rapport de concentration entre estrogènes et progestérone.

Caractéristiques des cas

En dehors d'un cas pour lequel un autre médicament (amoxicilline-acide clavulanique) pouvait être en cause, ) et d'un cas où le contexte évoquait une maladie de système, le bilan étiologique des autres cas rapportés est pauvre. Dans deux cas, l'érythème noueux régresse après retrait du dispositif, mais il peut s'agir également de l'évolution naturelle de la maladie.

**Devant le nombre de cas, l'absence d'explication alternative dans 4 des cas sur 6 (dont un dossier succinct cependant), et un rôle potentiel des progestatifs évoqué dans la littérature, ce signal de disproportionnalité, au regard des cas qui le soutiennent, apparaît compatible avec un signal de sécurité. L'information demeurant très limitée à ce stade, cet effet devrait faire l'objet d'un suivi pour l'ensemble des médicaments progestatifs.**

**5. Signal de disproportionnalité pour l'effet « SEBORRHEE » (3 cas associés au signal)**

L'effet n'est pas listé dans le RCP de Mirena® mais est listé dans celui de Jaydess® ; l'effet est logiquement attribuable à l'action progestative comme l'est l'effet d'acné listé dans les RCP des deux DIU. Le RCP de Mirena® devra être complété pour intégrer cette information.

**6. Signal de disproportionnalité pour l'effet « SECHERESSE OCULAIRE » (3 cas associés au signal)**

Aucune publication ne met directement en relation Mirena®, ni même le lévonorgestrel avec la survenue de sécheresse oculaire. Des publications anciennes ont étudié l'association potentielle entre traitement estrogéniques ou estroprogestatifs et le risque de sécheresse oculaire dans le cadre des traitements hormonaux de la ménopause. Un excès de risque était retrouvé chez les femmes traitées, mais celui-ci était essentiellement attribué aux estrogènes.

## Caractéristiques des cas

Un cas régresse après le retrait du dispositif, l'évolution et l'investigation étiologique sont inconnues dans les deux autres cas, pour lesquels la sécheresse oculaire était rapportée dans un contexte d'effets indésirables multiples.

Au vu de la littérature et de l'analyse des cas associés au signal de disproportionnalité, les éléments paraissent insuffisants pour considérer l'existence d'un véritable signal de sécurité.

### 7. Signal de disproportionnalité pour l'effet « **PSORIASIS** » (3 cas associés au signal)

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de cas rapporté de psoriasis rattaché au port de Mirena®, de DIU délivrant du lévonorgestrel, ou à la prise de lévonorgestrel. Une étude publiée en 2005 dans *JAMA Dermatol* concernant l'effet des hormones sur les manifestations de psoriasis au cours de la grossesse mettait en avant une corrélation aux concentrations d'estrogènes mais pas de corrélation aux niveaux de progestérone. On pourrait de ce fait émettre l'hypothèse que des manifestations de psoriasis aient pu être observées après la pose de Mirena® non pas liées à l'effet du lévonorgestrel mais à l'arrêt d'une contraception estroprogestative antérieure.

## Caractéristiques des cas

Deux des cas rapportés régressent après le retrait de Mirena® : le cas correspondant à une patiente de 39 ans avec des antécédents de psoriasis non précisé et le cas de 45 ans correspondant à une patiente avec antécédent de poussée de psoriasis survenue au cours du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse. Les effets dermatologiques n'avaient pas régressé après le retrait dans le troisième cas correspondant à une patiente de 45 ans rapportant d'autres troubles (nausées, céphalées, fatigue extrême, malaise) ayant, eux, régressés. Comme dans le cas des symptômes généraux évocateurs d'une carence estrogénique, une hypothèse au regard de la littérature pourrait être celle d'un effet lié à l'arrêt d'apport en estrogènes et à des modifications des rapports de concentrations estrogènes/progestatifs plutôt qu'à un effet propre du médicament. L'absence de connaissance concernant la contraception préalable et de résultats de dosages hormonaux ne permet pas de la vérifier dans les cas rapportés.

**L'information demeurant très limitée à ce stade, ce signal de disproportionnalité devrait être exploré pour l'ensemble des médicaments progestatifs.**

### 8. Signal de disproportionnalité pour l'effet « **CARCINOME DU COL DE L'UTERUS** » (2 cas associés au signal)

Le RCP de Mirena® mentionne en 4.8 parmi les effets indésirables peu fréquents une modification bénigne du frottis ; il est précisé en 4.4, dans l'indication ménorragies, qu' "Avant la mise en place de MIRENA, un examen gynécologique et une exploration diagnostique des ménorragies doivent être envisagés afin d'éliminer toute cause organique non décelée

auparavant qui pourrait être masquée par les saignements irréguliers survenant durant les premiers mois."

On ne retrouve pas dans la littérature de données en faveur du rôle des DIU au lévonorgestrel dans la survenue de carcinome du col de l'utérus.

#### Caractéristiques des cas

Il s'agit de patientes âgées respectivement de 45 et 41 ans. Le délai entre la pose du DIU et le diagnostic de carcinome du col de l'utérus est d'environ 2 ans à 3 ans. Un autre médicament était également suspecté dans le premier cas : l'interféron bêta -1, que la patiente recevait pour une sclérose en plaques, depuis environ 13 ans.

**Au vu de l'absence de données dans la littérature et du nombre limité de cas rapportés, les éléments paraissent insuffisants pour retenir un signal de sécurité.**

#### 9. Signal de disproportionnalité pour l'effet « **PRESSION INTRACRANIENNE AUGMENTEE** » (2 cas associés au signal)

La littérature est controversée sur le rôle de la contraception hormonale dans la survenue d'une hypertension intracrânienne (HTIC). Une synthèse sur le sujet a été réalisée par le CRPV de Lyon et transmise à l'ANSM en septembre 2017 : elle conclut que les données sont limitées et ne permettent pas de confirmer le signal.

A noter que parmi les notifications faites à partir du 15 mai 2017, il y a deux autres cas succincts d'HTIC, non confirmés médicalement ; HTIC et HTA pendant l'utilisation de Mirena®, sans autre précision chronologique dans le premier cas ; HTIC et œdème papillaire associés à de nombreux effets indésirables dans le second cas (prise de poids > 30 Kg, dépression, hypertrichose, douleurs ovariennes, fatigue, diabète, trouble de la libido, etc.). HTIC survenue dès la pose de Mirena®, rétablie 4 ans plus tard, soit *a priori* environ 9 mois avant le retrait du DIU.

(cas notifiés jusqu'au 15/5/2017 :

**Selon les dernières conclusions du PRAC, un signal devait être déclenché pour les DIU au**

**lévonorgestrel et HTIC et sera donc analysé au niveau européen.**

#### 10. Signal de disproportionnalité pour l'effet « **AGORAPHOBIE** » (2 cas associés au signal)

Une publication ancienne relate la survenue d'un cas d'agoraphobie, résolutif après retrait, chez une patiente porteuse de l'implant contraceptif Norplant®, implant de lévonorgestrel n'ayant jamais été commercialisé en France. La même publication relate la survenue de troubles anxio-dépressifs chez cinq femmes porteuses de Norplant®. Bien qu'aucune publication n'ait été retrouvée concernant spécifiquement ces deux effets (agoraphobie ou stress, voir ci-dessous) avec Mirena®, ces deux signaux potentiels ne semblent pas pouvoir être écartés. S'ils sont associés individuellement à un très faible niveau de preuve, ils paraissent rattachables aux troubles anxieux associés au DIU Mirena® et qui font actuellement l'objet

d'une évaluation par le PRAC. Sauf à les rattacher à ces manifestations d'anxiété, leur mention spécifique dans le RCP apparaît cependant difficile à justifier pour l'instant au vu du nombre de cas notifiés très faible en France. La mise en place de mesures de suivi spécifiques autres qu'un suivi habituel de pharmacovigilance ne paraît pas justifié au regard des données existantes de pharmacovigilance.

#### Analyse des cas

Dans les deux cas, la symptomatologie régresse après retrait du DIU. L'agoraphobie est dans les deux cas survenue dans un contexte de troubles anxio-dépressifs. Au regard des cas associés au signal de disproportionnalité détecté, la surveillance des troubles de types « agoraphobie » ne semble pas pouvoir être détachée de celle concernant les troubles anxieux ; c'est d'ailleurs le cas dans l'évaluation en cours de réalisation par le PRAC.

#### 11. Signal de disproportionnalité pour l'effet « **STRESS** » (2 cas associés au signal)

Voir ci-dessus.

#### 12. Signal de disproportionnalité pour l'effet « **SYNDROME DU CANAL CARPIEN** » (2 cas associés au signal)

Aucune publication n'a été retrouvée impliquant Mirena® dans la survenue ou l'aggravation de syndrome du canal carpien. En revanche, plusieurs publications font état d'un effet potentiellement protecteur de la progestérone vis-à-vis de cet effet. En l'état actuel des connaissances, ce signal de disproportionnalité ne semble pas à considérer comme un signal de sécurité.

#### Analyse des cas

Les deux cas retrouvés sont survenus dans les semaines suivant la pose, et ont régressé après retrait du Mirena®, il n'est pas fait mention dans les observations de mesures thérapeutiques particulières dans la prise en charge de ces syndromes du canal carpien. Dans le cas rapporté dans l'observation, un antécédent de canal carpien était déjà survenu en cours de grossesse lors d'un traitement par Lutenyl® (nomégestrol) pour menace d'accouchement prématuré. Dans les deux observations, il n'existe pas d'élément d'orientation étiologique permettant d'écarter d'autres étiologies.

#### 13. Signal de disproportionnalité pour l'effet « **ARRET DE LA LACTATION** » (2 cas associés au signal)

Aucune publication mettant en cause les DIU au lévonorgestrel ou le lévonorgestrel dans la survenue d'arrêt de la lactation n'a été retrouvée. Les études réalisées chez des patientes allaitantes n'ont pas mis en évidence de fréquence accrue d'arrêt de lactation ou de durée moins longue d'allaitement chez les femmes porteuses de DIU au lévonorgestrel comparativement aux femmes sous contraception orale ; ces études présentent cependant un



faible niveau de preuve. Sur le plan physiologique cependant, la progestérone durant la grossesse est un inhibiteur de la sécrétion de prolactine, à des concentrations sans rapport avec celles de lévonorgestrel dans le cadre d'un traitement par Mirena®. Au total, aucun argument dans la littérature ne permet de soutenir ce signal de disproportionnalité retrouvé dans la Base Nationale de Pharmacovigilance à partir de deux cas.

#### Analyse des cas

Les deux cas rapportent une baisse de la lactation dans les jours / semaines suivant la mise en place du DIU Mirena®, avec régression de la symptomatologie au retrait du dispositif dans un cas. En l'absence d'élimination d'autres causes, les éléments apportés par ces deux cas paraissent insuffisants pour évoquer l'existence d'un signal de sécurité pour l'association de disproportionnalité retrouvée entre Mirena® et baisse de la lactation.

#### 14. Signal de disproportionnalité pour l'effet « **SUEURS NOCTURNES** » (2 cas associés au signal)

Aucune publication mettant en cause le Mirena®, les DIU aux lévonorgestrel ou le lévonorgestrel dans la survenue de sueurs nocturnes n'a été retrouvée. A l'inverse, la progestérone a parfois été utilisée dans le traitement des bouffées vasomotrices et des sueurs nocturnes associées à la pré-ménopause et la ménopause. Le signal de disproportionnalité retrouvé paraît donc difficile à relier à un potentiel effet du médicament au regard de la littérature et des propriétés pharmacologiques du lévonorgestrel, à moins encore une fois d'évoquer un effet lié davantage à l'éventuel arrêt d'un apport estrogénique lors de la mise en place du DIU Mirena®.

#### Analyse des cas

Dans le cas \_\_\_\_\_, l'effet survient après le changement de Mirena®, sans qu'il y ait eu aucune manifestation lors de la première période de port du Mirena® (de 2007 à 2013).

#### 15. Autres effets fréquemment rapportés sans signaux identifiés de disproportionnalités

Parmi ces autres effets, qui ont en particulier fréquemment mis en avant par les patientes, on retrouvait des cas de trouble du rythme cardiaque correspondant en fait essentiellement à des épisodes de tachycardie et de palpitations (237 cas dont 10 notifiés avant le 15 mai 2017), des cas de troubles de l'oreille interne essentiellement correspondant essentiellement à des vertiges (631 cas dont 16 avant notifiés avant le 15 mai 2017), de troubles de la mémoire (314 cas dont 8 notifiés avant le 15 mai 2017) et de troubles visuels correspondant essentiellement à des cas de vision floue (287 cas dont 10 notifiés avant le 15 mai 2017). La non détection de disproportionnalité pour ces effets tient évidemment au fait que seules les données antérieures au 1<sup>er</sup> Janvier 2017 ont été considérées pour cette détection, toute médiatisation altérant la la validité des résultats d'analyse de disproportionnalités.

### **Articles généraux utilisés :**

1. Rowe P, Farley T, Peregoudov A, Piaggio G, Boccard S, Landoulsi S, Meirik O; IUD Research Group of the UNDP/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research; Development and Research Training in Human Reproduction. Safety and efficacy in parous women of a 52-mg levonorgestrel-medicated intrauterine device: a 7-year randomized comparative study with the TCu380A. *Contraception*. 2016;93:498-506.
2. Gupta JK, Daniels JP, Middleton LJ, Pattison HM, Prilezky G, Roberts TE, Sanghera S, Barton P, Gray R, Kai J; ECLIPSE Collaborative Group. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in primary care against standard treatment for menorrhagia: the ECLIPSE trial. *Health Technol Assess*. 2015;19:i-xxv, 1-118.
3. Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4:CD002126.
4. Bahamondes L, Bahamondes MV. Assessment of the use of two new low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine systems as contraceptives. *Womens Health (Lond)*. 2012;8:235-8.
5. Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *FertilSteril*. 2012;97:616-22.
7. Beatty MN, Blumenthal PD. The levonorgestrel-releasing intrauterine system: Safety, efficacy, and patient acceptability. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5:561-74
8. Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hunt BJ. Treatment of menorrhagia associated with oral anticoagulation: efficacy and safety of the levonorgestrel releasing intrauterine device (Mirena coil). *Lupus*. 2006;15:877-80.
9. Dubuisson JB, Mugnier E. Acceptability of the levonorgestrel-releasing intrauterine system after discontinuation of previous contraception: results of a French clinical study in women aged 35 to 45 years. *Contraception*. 2002;66:121-8.

### **Articles spécifiques utilisés :**

#### ***Fatigue et asthénie***

Kaunitz AM, Meredith S, Inki P, Kubba A, Sanchez-Ramos L. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrial ablation in heavy menstrual bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2009;113:1104-16.

#### ***Erythème nouveau***

1. Endrikat J, Mih E, Düsterberg B, Land K, Gerlinger C, Schmidt W, Felsenberg D. A 3-year double-blind, randomized, controlled study on the influence of two oral contraceptives containing either 20 microg or 30 microg ethinylestradiol in combination with levonorgestrel on bone mineral density. *Contraception*. 2004;69:179-87.
2. Acosta KA, Haver MC, Kelly B. Etiology and therapeutic management of erythema nodosum during pregnancy: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14:215-22.

3. Bombardieri S, Munno OD, Di Punzio C, Pasero G. Erythema nodosum associated with pregnancy and oral contraceptives. *Br Med J.* 1977;1:1509-10.

#### **Sécheresse oculaire**

Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA.* 2001;286:2114-9.

#### **Psoriasis**

Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol.* 2005;141:601-6.

#### **Cancer du col de l'utérus**

de Weerd S, Westenend PJ, Kooi SG. Cervical cancer in 2 women with a Mirena(R)-pitfalls in the assessment of irregular bleeding: a case series. *Cases J.* 2008;1:62.

#### **Hypertension intracrânienne**

1. Etminan M, Luo H, Gustafson P. Risk of intracranial hypertension with intrauterine levonorgestrel. *Ther Adv Drug Saf.* 2015;6:110-3.

2. Friedman D. Risk of intracranial hypertension with intrauterine levonorgestrel. *Ther Adv Drug Saf.* 2016;7:23-4

3. Etminan M. Risk of intracranial hypertension with intrauterine levonorgestrel: reply. *Ther Adv Drug Saf.* 2016;7:25-6

#### **Agoraphobie**

Wagner KD. Major depression and anxiety disorders associated with Norplant. *J Clin Psychiatry.* 1996;57:152-7.

#### **Canal carpien**

1. Bahrami MH, Shahraeeni S, Raeissadat SA. Comparison between the effects of progesterone versus corticosteroid local injections in mild and moderate carpal tunnel syndrome: a randomized clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:322.

2. Albani G, Priano L, Campanelli L, Pignatti R, Liuzzi A, Galloti P, Mauro A. Carpal tunnel syndrome and oral contraceptive drugs: risk or protective factor? *J Peripher Nerv Syst.* 2003;8:207-8.

#### **Allaitement**

1. Berry-Bibee EN, Tepper NK, Jatlaoui TC, Whiteman MK, Jamieson DJ, Curtis KM. The safety of intrauterine devices in breastfeeding women: a systematic review. *Contraception.* 2016;94:725-738.

2. Phillips SJ, Tepper NK, Kapp N, Nanda K, Temmerman M, Curtis KM. Progestogen-only contraceptive use among breastfeeding women: a systematic review. *Contraception.* 2016;94:226-52.

#### **Sueurs nocturnes**

Prior JC, Hitchcock CL. Progesterone for hot flush and night sweat treatment-effectiveness for severe vasomotor symptoms and lack of withdrawal rebound. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28 Suppl 2:7-11.

#### **Thrombose**

1. Lidegaard Ø. Hormonal contraception, thrombosis and age. *Expert Opin Drug Saf.* 2014; 13:1353-60

2. Gourbil M, Grandvuillemin A, Beyens MN, Massy N, Gras V, D'Amico A, Miremont-Salamé G, Petitpain N; The French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. Thromboembolic events in women exposed to hormonal contraception. *Drug Saf.* 2014;37:269-82.

#### 2.2.7. Données du PRAC

Un signal de sécurité a été examiné au PRAC à propos des DIU au lévonorgestrel (Mirena®, etc.) à 2 reprises en 2017 : il concernait les effets reliés d'anxiété, d'attaque de panique, de changement de l'humeur, et de troubles du sommeil.

Ce signal potentiel a été examiné suite à l'action d'une association de patients allemande demandant l'inscription de ces effets dans la notice des DIU contenant du lévonorgestrel, demande étayée par la mention de notifications concernant ces effets et rapportées avec Mirena® dans la base nationale de Pharmacovigilance allemande. Ces données de notification avaient été reprises dans un article publié en 2009 dans la revue *Ärzteblatt*.

Une recherche effectuée dans la base de notifications de l'agence allemande du médicament (BfArM) a permis d'identifier 275 notifications mentionnant l'un des effets concernés et le DIU Mirena® dont 94 cas avec anxiété, 87 avec attaque de panique, 68 avec sautes d'humeur, 59 avec troubles du sommeil, 46 avec agitation. Des troubles apparentés étaient également rapportés dans ces notifications (insomnie : n=13 ; anxiété : n=9 ; humeur altérée : n=7 ; insomnie modérée : n=6). Un taux de sous-notification important est suspecté devant le caractère rarement rapporté au DIU Mirena® de ces symptômes. Plusieurs cas de disparition des symptômes après retrait du dispositif sont rapportés.

Le rapport initial d'évaluation est daté du 27 janvier 2017 ; le PRAC a adopté une première recommandation suite à l'examen de ce rapport. Sachant que les troubles dépressifs et les modifications de l'humeur étaient déjà listés dans le RCP des DIU au lévonorgestrel, le PRAC recommandait dans son premier avis une analyse cumulée approfondie des cas d'attaque de panique, anxiété, troubles du sommeil et agitation afin d'évaluer davantage cette possible association et la nécessité de mise en place de mesures de gestion de ces risques s'ils étaient confirmés.

Une réponse a été apportée au PRAC par la firme Allergan®, rapportant uniquement 3 cas retrouvés des effets d'intérêt. La réponse faite par les laboratoires Bayer® traitait elle d'environ 4 000 cas et 4 700 effets d'intérêt correspondant, dont 51 % médicalement confirmés. Estimant que ceci correspond à une incidence de 0,1 à 3/100 000 personnes-années, le laboratoire, au regard de la grande fréquence de ces troubles dans la population, estime que ces données ne permettent pas de considérer l'existence d'un signal de sécurité.

La question de la sous-notification n'est cependant évoquée à aucun moment, et l'utilisation d'une incidence de notification en personne-année pose question pour ce type d'effet dont le taux de récurrence est faible ; une incidence rapportée au nombre de patientes porteuses de ces DIU aurait été plus adaptée, et aurait clairement amené à des estimations plus élevées. En prenant en compte la sous-notification, l'argument général développé par Bayer® apparaît insuffisant pour écarter un signal. Le PRAC concluait que l'absence de présentation des cas

graves et des cas avec réintroduction positive ou régression à l'arrêt ne correspondait pas à la demande d'analyse approfondie et devait être complétée, en incluant une investigation portant sur un signal potentiel d'hypertension intracrânienne nouvellement identifié dans la littérature. Les laboratoires Bayer® ont accepté ces propositions et travaillent pour fournir des données supplémentaires ; le PRAC demandait en particulier la conduite d'analyses sur bases de données de notification spontanée et sur base de données électronique pour explorer davantage ce signal.

### **3. MIRENA® : ANALYSE DES DONNEES DE L'EGB**

En complément de l'analyse des données de notifications spontanées, une étude d'utilisation en France et d'évaluation de la sécurité d'utilisation des DIU progestatifs (Mirena® et Jaydess®) a été conduite à partir des données de remboursement de soin et d'hospitalisation de l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaire (EGB) de l'Assurance Maladie Française. Cette analyse est présentée ici de façon synthétique.

L'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB) est un échantillon permanent représentatif de la population protégée par l'Assurance Maladie française. Il résulte d'un sondage au 1/97<sup>ème</sup> portant sur le numéro de sécurité sociale des bénéficiaires de l'Assurance Maladie française, qu'ils aient ou non bénéficié de remboursements de soins. Il regroupe actuellement plus de 700 000 bénéficiaires majoritairement assurés du régime des travailleurs salariés (Régime Général) à l'exception du régime des fonctionnaires et des étudiants (sections locales mutualistes) et doit, à terme, couvrir l'ensemble des régimes de sécurité sociale française sur une période de 20 ans (les données des assurés affiliés à la Mutualité Sociale Agricole (MSA) et au Régime Social des Indépendants (RSI) sont intégrées prospectivement depuis mars 2011). L'effectif de la population protégée par le Régime Général estimé à partir de l'EGB était de 48 468 183 personnes en 2012 (55 606 132 en incluant les assurés de la MSA et du RSI) et sa répartition par âge et sexe était très proche de celle de la population exhaustive de même que la dépense moyenne remboursée par consommant.

L'EGB contient des informations anonymes issues du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM) qui a débuté en 2003 pour les assurés les plus anciennement entrés dans l'échantillon ainsi que des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) depuis 2005 (depuis 2010 pour les assurés à la MSA et au RSI).

Les principales informations disponibles sont les suivantes :

- les caractéristiques sociodémographiques : sexe, mois et année de naissance, régime d'affiliation (Régime Général, MSA, RSI), département de résidence, affiliation à la Couverture Maladie Universelle complémentaire (CMU-c), le cas échéant, date de décès ;
- les données relatives à la reconnaissance des Affections de Longue Durée (ALD) : numéros et libellés correspondants, codes associés de la Classification Internationale des Maladies, dixième révision (CIM-10), dates de début et de fin ;

- les données de remboursement individualisées par bénéficiaire : Code d'Identification de la Présentation (CIP) et code *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) des médicaments délivrés, codes détaillés des actes de biologie (selon la Table Nationale de Biologie, TNB), des dispositifs médicaux (selon la Liste des Produits et Prestations, LPP) et des actes médicaux techniques (selon la Classification Commune des Actes Médicaux, CCAM), consultations, etc. ;
- les données hospitalières du PMSI de 2005 à 2013 (séjours en établissements publics et privés en Médecine, Chirurgie, Obstétrique et Odontologie, MCO) : codes CIM-10 des diagnostics principaux, reliés et associés, dates d'hospitalisation et durées de séjour.

Cet échantillon permet la réalisation d'études longitudinales et la reconstitution du parcours de soins des patients sur une longue période. Il permet également d'estimer la population protégée par la sécurité sociale ainsi que le taux de recours aux soins des patients et les caractéristiques des dépenses individuelles de santé. Les données de l'EGB ont été rendues accessibles en 2007 par l'Assurance Maladie à certains organismes fixés par arrêté ministériel dont l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm).

### 3.1. Objectif et méthodes générales

L'objectif était d'identifier, au sein de la population de femmes incluses dans l'EGB et affiliées de façon continue au Régime Général, l'ensemble de celles ayant fait l'objet d'un remboursement de DIU entre 2010 et 2014, sans remboursement pour un autre DIU retrouvé au cours de la période de deux ans précédentes.

Cette population devait ensuite être décrite en termes de caractéristiques à la date de ce remboursement, caractéristiques du suivi pour un ensemble d'effets d'intérêt. Enfin, elle servirait de base à la réalisation d'une comparaison du risque de survenue d'effets d'intérêt selon le type de DIU effectuée à l'aide d'une analyse de survie réalisée dans un échantillon de cette population apparié selon un score de propension concernant la probabilité d'avoir eu initialement un remboursement de Mirena®.

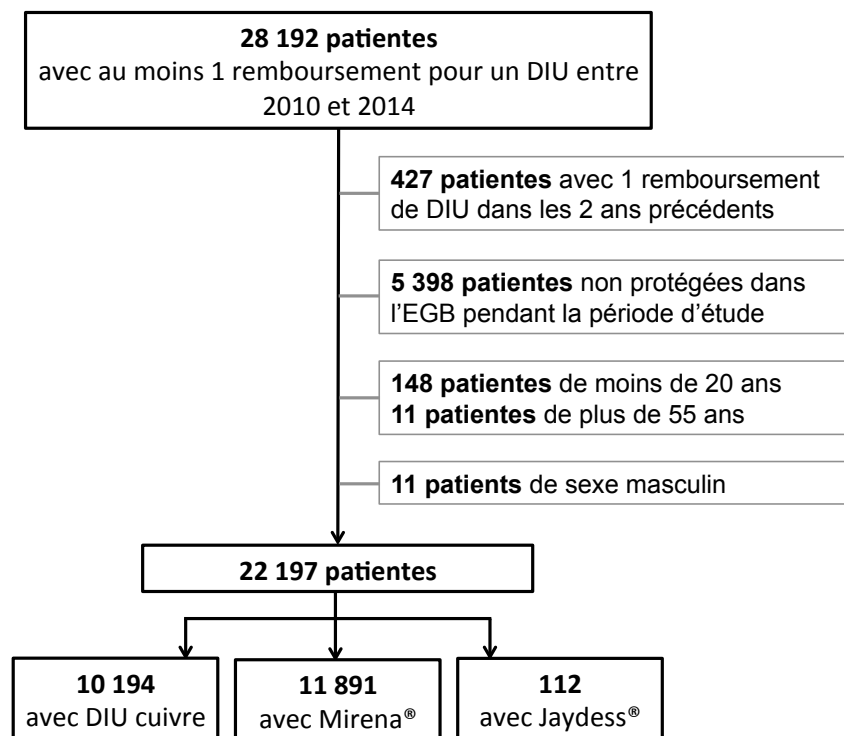
### 3.2. Données extraites

Les variables extraites de l'EGB étaient :

- données sociodémographiques : sexe, année de naissance, mois et année de décès, affiliation à la CMU-c ;
- données relatives aux médicaments : dates de délivrance, codes CIP et ATC et libellés correspondants ;
- données relatives aux prescripteurs des DIU : mode d'exercice (libéral, autre), spécialité médicale pour les médecins libéraux ;
- données relatives aux hospitalisations (PMSI) : dates de début et de fin de séjour, codes CIM-10 des diagnostics principaux, associés, et reliés ;
- données relatives aux Affections de Longue Durée (ALD) : numéros d'ALD et libellés correspondants, codes CIM-10 associés, dates d'entrée et de fin.

### 3.3. Résultats - Caractéristiques des patientes ayant fait l'objet d'un remboursement de DIU en France entre 2010 et 2014

Entre 2010 et 2014 au sein des patientes de l'EGB affiliées au régime général, 11 891 femmes ayant fait l'objet d'un remboursement concernant un DIU Mirena® ont été identifiées (Figure 10).



**Figure 10. Population des patientes incluses dans l'Echantillon Généralistes des Bénéficiaires et affiliées au Régime Général ayant fait l'objet d'un remboursement concernant un DIU en France entre 2010 et 2014, sans antécédent de remboursement retrouvé au cours des deux années précédentes – diagramme de flux.**

Les caractéristiques de ces patientes sont présentées dans le Tableau 5, concomitamment aux caractéristiques des patientes pour lesquelles un remboursement de DIU au cuivre ou un remboursement de DIU Jaydess® a été identifié pendant la même période.

Les patientes ayant fait l'objet d'un remboursement concernant un DIU Mirena® étaient âgées en moyenne de 38 ans environ ; elles apparaissaient plus âgées que les patientes ayant fait l'objet d'un remboursement concernant un DIU au cuivre ou Jaydess® (35,4 ans et 33,2 ans d'âge moyen, respectivement). Le remboursement, et donc la pose, paraissait plus ancienne pour les patientes ayant fait l'objet d'un remboursement de Mirena® que pour celles ayant fait l'objet d'un remboursement pour un DIU au cuivre. On notait plus d'antécédents de thrombose et d'embolie pulmonaire chez les patientes ayant fait l'objet d'un remboursement de DIU au cuivre que de Mirena®, la fréquence de cet antécédent demeurant extrêmement faible dans les deux groupes (0,3% vs. 0,1%). Des déséquilibres avec des prévalences plus élevées chez les patientes ayant fait l'objet d'un remboursement de DIU au Cuivre étaient également retrouvés concernant les antécédents de cancer, d'épilepsie, de consultations psychiatriques, ou de prise d'antimigraineux. A l'inverse, des antécédents de remboursements

d'antidépresseurs ou d'anxiolytiques apparaissaient plus fréquemment chez les patientes ayant fait l'objet d'un remboursement de Mirena® (respectivement 14,5% vs. 12,5% et 30% vs. 27%). Ces derniers pourraient être en rapport avec l'âge plus élevé des patientes « Mirena® » à la date du remboursement. D'autres déséquilibres apparaissaient concernant plus spécifiquement les antécédents gynéco-obstétriques des patientes : fréquence plus élevée de changement de DIU au sein des patientes ayant fait l'objet d'un remboursement de Mirena® que chez les patientes ayant fait l'objet d'un remboursement de DIU au cuivre (1,5 vs. 1,1%), fréquence plus élevée d'antécédents d'accouchement (39 vs. 31,3%) et d'antécédents d'interruption de grossesse (5,8 vs. 4,5%). Ces différences pourraient là-encore être mises en rapport avec l'âge moyen plus jeune de ces patientes à la date du remboursement. Un déséquilibre similaire apparaissait concernant les antécédents retrouvés de remboursements de contraceptifs estroprogestatifs, à considérer cependant comme un reflet imparfait des antécédents de contraception de ces patientes sachant qu'une part non négligeable de ces contraceptifs n'est pas remboursée.



**Tableau 5. Caractéristiques à la date du remboursement des patientes ayant fait l'objet d'une délivrance de DIU en France, entre 2010 et 2014, et sans antécédent de délivrance de DIU retrouvée au cours des deux années précédentes (patientes incluses dans l'EGB et affiliées au Régime Général).**

	<b>Total (n=22 197)</b>	<b>DIU Cuivre (n= 10 194)</b>	<b>Mirena® (n=11 891)</b>	<b>Jaydess® (n=112)</b>	<b>p-value*</b>
<b>Age à l'inclusion en années</b>					<b>&lt;10-3</b>
Moyenne (±ET)	36,7 (±7,2)	35,4 (±7,1)	37,8 (±7)	33,2 (±8,2)	
Médiane	37	35	38	31,5	
Min ; Max	20 ; 55	20 ; 55	20 ; 55	20 ; 52	
<b>Année d'inclusion, n (%)</b>					<b>&lt;10-3</b>
2010	3989 (18)	1650 (16,2)	2339 (19,7)		
2011	4301 (19,4)	1846 (18,1)	2455 (20,6)		
2012	4345 (19,6)	1971 (19,3)	2374 (20)		
2013	5193 (23,4)	2571 (25,2)	2622 (22,1)		
2014	4369 (19,7)	2156 (21,1)	2101 (17,7)	112 (100)	
<b>Antécédents médicaux généraux identifiés dans les 2 ans précédant l'inclusion, n (%)</b>					
Infarctus du myocarde	34 (0,2)	11 (0,1)	23 (0,2)		0,11
Accident vasculaire cérébral	81 (0,4)	42 (0,4)	38 (0,3)	1 (0,9)	0,25
Insuffisance cardiaque	9 (0)	6 (0,1)	3 (0)		0,32
Artériopathie des membres Inférieurs	15 (0,1)	10 (0,1)	5 (0)		0,11
Trouble du rythme	45 (0,2)	15 (0,1)	29 (0,2)	1 (0,9)	0,11
Valvulopathie	15 (0,1)	5 (0)	10 (0,1)		0,32
Autres antécédents cardiovasculaires dont :	280 (1,3)	131 (1,3)	147 (1,2)	1 (0,9)	0,75
Thrombose veineuse et embolie pulmonaire	45 (0,2)	29 (0,3)	16 (0,1)		01
Cancer	578 (2,6)	303 (3)	274 (2,3)		0,02
Diabète	552 (2,5)	251 (2,5)	298 (2,5)	3 (2,7)	0,83
Sclérose en Plaque	82 (0,4)	35 (0,3)	47 (0,4)		0,53
Paraplégie	4 (0)	2 (0)	2 (0)		1
Epilepsie	77 (0,3)	47 (0,5)	30 (0,3)		01
Antécédents psychiatriques	595 (2,7)	265 (2,6)	325 (2,7)	4 (3,6)	0,54
Insuffisance respiratoire chronique	4057 (18,3)	1822 (17,9)	2201 (18,5)	31 (27,7)	0,22
Maladie inflammatoire chronique	261 (1,2)	101 (1)	156 (1,3)	3 (2,7)	0,3
Insuffisance hépatique	86 (0,4)	43 (0,4)	42 (0,4)	1 (0,9)	0,41
Insuffisance rénale chronique	20 (0,1)	11 (0,1)	8 (0,1)		0,31
VIH	30 (0,1)	17 (0,2)	12 (0,1)	1 (0,9)	0,18
Ethylisme chronique	102 (0,5)	50 (0,5)	52 (0,4)		0,56

**Tableau 5 (suite). Caractéristiques à la date du remboursement des patientes ayant fait l'objet d'une délivrance de DIU en France, entre 2010 et 2014, et sans antécédent de délivrance de DIU retrouvée au cours des deux années précédentes (patientes incluses dans l'EGB et affiliées au Régime Général).**

	<b>Total (n=22 197)</b>	<b>DIU Cuivre (n= 10 194)</b>	<b>Mirena® (n=11 891)</b>	<b>Jaydess® (n=112)</b>	<b>p-value*</b>
<b>Antécédents médicaux gynéco-obstétriques identifiés dans les 2 ans précédant l'inclusion, n (%)</b>					
Contraceptifs estroprogestatifs systémiques	7780 (35)	3999 (39,2)	3727 (31,3)	54 (48,2)	<10-3
Changement de DIU	291 (1,3)	117 (1,1)	174 (1,5)		0,4
Grossesse Extra-Utérine	38 (0,2)	16 (0,2)	22 (0,2)		0,62
Avortement (médical ou thérapeutique)	1132 (5,1)	588 (5,8)	538 (4,5)	6 (5,4)	<10-3
Accouchement (césarienne, voie basse, enfant vivant ou mort né)	7740 (34,9)	3973 (39)	3726 (31,3)	41 (36,6)	<10-3
Mammographie	3307 (14,9)	1320 (12,9)	1969 (16,6)	12 (10,7)	<10-3
Frottis Cervico-vaginal	2698 (12,1)	1273 (12,5)	1401 (11,8)	23 (20,5)	0,11
Echographie pelvienne	2272 (10,2)	1031 (10,1)	1224 (10,3)	16 (14,3)	0,66
<b>Consultations médicales identifiées dans les 2 ans précédant l'inclusion</b>					
≥ 1 consultation(s) gynécologique(s) ou obstétricale(s) n (%)	15759 (71)	7364 (72,2)	8311 (70)	84 (75)	<10-3
Nombre de consultations					
Moyenne (±ET)	3,8 (±3,5)	4 (±3,5)	3,6 (±3,4)	4,2 (±4,2)	
Min ; Max	1 ; 31	1 ; 31	1 ; 26	1 ; 19	
Médiane [Intervalle Inter-Quartile, IIQ]	2 [1 ; 5]	2 [1 ; 6]	2 [1 ; 6]	2 [1 ; 6]	
≥ 1 consultation(s) psychiatrique(s), n (%)	1201 (5,4)	586 (5,7)	607 (5,1)	8 (7,1)	0,3
Nombre de consultations					
Moyenne (±ET)	12,3	13,1 (±20,2)	11,6 (±16,9)	3,3 (±2,3)	
Min ; Max	1 ; 168	1 ; 168	1 ; 131	1 ; 8	
Médiane [IIQ]	5 [2 ; 16]	6 [2 ; 17]	5 [1 ; 16]	3 [1,5 ; 4]	
<b>Médicaments à visée neuro-psychiatrique identifiés dans les 2 ans précédant l'inclusion, n (%)</b>					
Antidépresseurs	3022 (13,6)	1278 (12,5)	1727 (14,5)	15 (13,4)	<10-3
Neuroleptiques	386 (1,7)	190 (1,9)	196 (1,6)		0,22
Anxiolytiques	6350 (28,6)	2748 (27)	3562 (30)	34 (30,4)	<10-3
Anti-migraineux	1773 (8)	758 (7,4)	1012 (8,5)	3 (2,7)	0,03
Au moins 1 de ces médicaments	7968 (35,9)	3434 (33,7))	4496 (37,8)	38 (33,9)	<10-3

\* Tests de comparaison réalisés entre la cohorte DIU au cuivre et la cohorte Mirena®

### 3.4. Résultats - Incidence annuelle de pose des différents DIU disponibles en France entre 2010 et 2014, par catégorie d'âge

Ces incidences ont été estimées en considérant, pour chaque année d'étude, le nombre de femmes identifiées précédemment et ayant fait l'objet d'un remboursement de DIU, et en rapportant ce nombre à l'effectif des femmes incluses dans l'EGB et affiliées au Régime Général au 1<sup>er</sup> Janvier de l'année considérée. Ces incidences sont détaillées dans le Tableau 6.

On retrouve une incidence annuelle plus importante de remboursement de Mirena® comparée à celle de DIU cuivre pour les classes d'âges des 30-40 ans et 40-50 ans entre 2010 et 2012. Cette différence s'inverse pour la classe des 30-40 ans à partir de 2013 mais persiste dans la classe des 40-50 ans.

**Tableau 6. Incidence annuelle de femmes avec un DIU pour 1000 femmes Françaises entre 2010 et 2014, après stratification sur l'âge.**

Année d'inclusion	Age	Total (n=22 197)	DIU Cuivre (n=10 194)	Mirena® (n=11 891)	Jaydess® (n=112)
<b>2010</b>		<b>31.5</b>	<b>13.0</b>	<b>18.5</b>	
	[20;25[	10.3	5.2	5.1	
	[25;30[	27.2	13.6	13.6	
	[30;40[	46.4	19.8	26.6	
	[40;50[	38.6	14.0	24.7	
	[50;55[	5.1	2.0	3.1	
<b>2011</b>		<b>34.3</b>	<b>14.7</b>	<b>19.6</b>	
	[20;25[	12.2	6.6	5.6	
	[25;30[	27.2	14.1	13.1	
	[30;40[	50.3	22.4	27.9	
	[40;50[	42.9	16.3	26.7	
	[50;55[	6.6	2.3	4.3	
<b>2012</b>		<b>34.3</b>	<b>15.5</b>	<b>18.7</b>	
	[20;25[	14.0	8.5	5.5	
	[25;30[	30.5	16.6	13.9	
	[30;40[	52.0	24.8	27.2	
	[40;50[	40.1	15.1	24.9	
	[50;55[	5.5	1.9	3.6	
<b>2013</b>		<b>40.8</b>	<b>20.2</b>	<b>20.6</b>	
	[20;25[	15.8	10.9	4.9	
	[25;30[	40.0	24.5	15.6	
	[30;40[	63.4	33.4	30.0	
	[40;50[	45.2	17.7	27.5	
	[50;55[	5.6	1.4	4.2	
<b>2014</b>		<b>34.2</b>	<b>16.9</b>	<b>16.5</b>	<b>0.9</b>
	[20;25[	19.4	12.9	5.3	1.2
	[25;30[	37.4	23.8	12.1	1.5
	[30;40[	49.2	25.9	22.3	1.0
	[40;50[	37.0	13.4	22.9	0.7
	[50;55[	5.7	1.7	3.9	0.1

### 3.5. Résultats - Comparaison des risques observés de certains effets entre les patientes ayant fait l'objet d'un remboursement pour un DIU Mirena® nouvellement posé et celles ayant fait l'objet d'un remboursement pour un DIU au cuivre

Nous avons dans un premier temps procédé à une description des effets survenant au cours du suivi des patientes appartenant aux trois groupes constitués (cuivre, Mirena®, Jaydess®). Cette description est détaillée dans le tableau 7.

**Tableau 7. Description des effets survenus au cours du suivi des femmes ayant fait l'objet d'une pose de DIU en France, et sans antécédent de pose retrouvée au cours des deux années précédentes.**

	<b>Total (n=22 197)</b>	<b>DIU Cuivre (n= 10 194)</b>	<b>Mirena® (n=11 891)</b>	<b>Jaydess® (n=112)</b>
<b>Durée de suivi, en années</b>				
Moyenne (±ET)	3,4 (±1,4)	3,3 (± 1,4)	3,5 (± 1,4)	1,2 (±0,2)
Min ; Max	0,1 ; 6,0	0,2 ; 6,0	0,1 ; 6,0	1,0 ; 1,6
<b>Décès, n (%)</b>	<b>37 (0,2)</b>	<b>18 (0,2)</b>	<b>19 (0,2)</b>	
<b>≥ 1 hospitalisation(s) toutes causes, n (%)</b>	8881 (40,0)	4028 (39,5)	4827 (40,6)	26 (23,2)
<b>Grossesse Extra-Utérine, n (%)</b>	64 (0,3)	33 (0,3)	31 (0,3)	
<b>Evènement thrombo-embolique, n (%)</b>	61 (0,27)	32 (0,3)	29 (0,2)	
<b>≥ 1 consultation(s) médicale(s), n (%)</b>				
Gynéco/obst	14022 (63,2)	6544 (64,2)	7430 (62,5)	48 (42,9)
Psy/neuropsy	1726 (7,8)	771 (7,6)	951 (8,0)	4 (3,6)
<b>≥1 <u>nouvelle(s)</u> consultation(s) médicale(s), n (%)</b>				
Gynéco/obst	1893 (8,5)	840 (8,2)	1050 (8,8)	3 (2,7)
Psy/neuropsy	1090 (5,0)	474 (4,7)	614 (5,2)	2 (1,8)
<b>Médicament neuro-psychiatrique, n (%)</b>				
Antidépresseurs	4288 (19,3)	1788 (17,5)	2485 (20,9)	15 (13,4)
Neuroleptiques	523 (2,4)	255 (2,5)	268 (2,3)	
Anxiolytiques	8443 (38,0)	3629 (35,6)	4785 (21,6)	29 (25,9)
Anti-migraineux	1925 (8,7)	812 (8,0)	1111 (9,3)	2 (1,8)
Au moins 1 de ces médicaments	9871 (44,5)	4256 (41,8)	5578 (47,0)	37 (33,0)
<b>Initiation d'un <u>nouveau</u> médicament neuro-psychiatrique, n (%)</b>				
Antidépresseurs	2349 (10,6)	1013 (9,9)	1332 (11,2)	4 (3,6)
Neuroleptiques	309 (1,4)	140 (1,4)	169 (1,4)	
Anxiolytiques	4372 (19,7)	1913 (18,8)	2446 (20,6)	13 (11,6)
Anti-migraineux	1068 (4,8)	455 (4,5)	611 (5,1)	2 (1,8)
Au moins 1 de ces médicaments	6334 (28,5)	2753 (27,0)	3564 (30,0)	17 (15,2)

Cette description retrouvait des déséquilibres potentiels entre groupes concernant la proportion de femmes traitées par antidépresseurs (plus élevée chez les femmes ayant fait l'objet d'un remboursement de Mirena®) ou par anxiolytiques (plus élevée chez les femmes ayant fait l'objet d'un remboursement de DIU au cuivre) au cours du suivi. Les proportions de femmes débutant un traitement par un nouvel antidépresseur (n'ayant fait l'objet d'aucun remboursement auparavant), un nouvel anxiolytique, ou un nouvel antimigraineux apparaissaient plus élevées dans le groupe Mirena®. Cette description était réalisée sans prise en compte des différences de caractéristiques existant entre les groupes au début du suivi ; il convient en particulier de rappeler la différence d'âge non négligeable observée entre les femmes ayant fait l'objet d'un remboursement de Mirena® et celles ayant fait l'objet d'un remboursement de DIU au cuivre (38 contre 35 ans d'âge médian).

#### 3.4. Comparaison des risques observés de certains effets entre les patientes ayant fait l'objet d'un remboursement pour un DIU Mirena® nouvellement posé et celles ayant fait l'objet d'un remboursement pour un DIU au cuivre

Ces comparaisons ont été effectuées au sein de la population précédemment identifiée après appariement sur le score de propension, l'âge, l'existence de remboursements de contraceptifs estroprogestatifs identifiés dans les deux ans précédant la date de remboursement du DIU, et l'existence de remboursements de psychotropes identifiés dans les deux ans précédant la date de remboursement du DIU. Ces appariements supplémentaires ont été mis en place après constat d'un équilibre insuffisant pour ces variables obtenu après appariement sur le score de propension. L'analyse a été faite à l'aide d'un modèle de Cox. Les résultats de cette analyse sont détaillés dans le Tableau 8.

Ces analyses mettent en évidence un surrisque extrêmement faible de modification du DIU (ablation/changement/repose) concernant les patientes avec Mirena® (HR=1,04 ; Intervalle de Confiance à 95%, IC95% : 1,0-1,08), un surrisque concernant l'initiation d'anxiolytiques (HR 1,11 ; IC95% : 1,04; 1,18), et des tendances concernant la mise sous antidépresseurs et la mise sous antimigraineux. Le surrisque concernant la modification du DIU apparaît cohérent avec l'existence d'effets indésirables affectant différemment les DIU au cuivre et Mirena®. Les autres surrisques et tendances identifiés correspondent à des effets déjà identifiés et listés de Mirena®. La tendance retrouvée pour la mise sous anxiolytiques renforce le signal de disproportionnalité retrouvé pour l'effet « stress », actuellement non mentionné dans le RCP du médicament, même s'il peut être logiquement rattaché au signal d'anxiété faisant actuellement l'objet d'une évaluation par le PRAC.

**Tableau 8. Association de l'utilisation du DIU Mirena® à différents évènements (décès, hospitalisation toute cause, modification de DIU, grossesse extra-utérine, initiation de médicaments neuro-psychiatriques) par rapport à l'utilisation de DIU au cuivre, selon le modèle de Cox, après appariement sur le score de propension, sur l'âge, sur la prise de contraceptifs estroprogestatifs et de médicaments psychotropes, et stratifié sur le ratio du score de propension.**

	<b>N (%)</b>	<b>HR</b>	<b>95%CI</b>	<b>p_value</b>
<b>Décès</b>				
DIU Cuivre	18 (0,2)	Ref		0,68
Mirena®	19 (0,2)	0,87	[0,45; 1,68]	
<b>Hospitalisations toute cause</b>				
DIU Cuivre	3604 (39,3)	Ref		0,11
Mirena®	4824 (40,6)	1,04	[0,99; 1,09]	
<b>Modification de DIU (ablation/changement/repose)</b>				
DIU Cuivre	4836 (52,7)	Ref		0,04
Mirena®	6227 (52,4)	1,04	[1,00; 1,08]	
<b>GEU</b>				
DIU Cuivre	30 (0,3)	Ref		0,11
Mirena®	21 (0,2)	0,63	[0,36; 1,10]	
<b>Initiation d'antidépresseurs</b>				
DIU Cuivre	925 (10,1)	Ref		0,06
Mirena®	1330 (11,2)	1,08	[0,99; 1,18]	
<b>Initiation de neuroleptiques</b>				
DIU Cuivre	132 (1,4)	Ref		0,68
Mirena®	169 (1,4)	0,95	[0,76; 1,20]	
<b>Initiation d'anxiolytiques</b>				
DIU Cuivre	1736 (18,9)	Ref		0,001
Mirena®	2443 (20,6)	1,11	[1,04; 1,18]	
<b>Initiation d'anti-migraineux</b>				
DIU Cuivre	425 (4,6)	Ref		
Mirena®	610 (5,1)	1,12	[0,98; 1,26]	0,09
<b>Nouvelles consultations psychiatriques</b>				
DIU Cuivre	692 (7,5)	Ref		
Mirena®	950 (8,0)	1,02	[0,90; 1,16]	0,76

## 4. DISCUSSION ET CONCLUSION

A l'issue de ces analyses des données de pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologiques, plusieurs éléments peuvent être discutés concernant la sécurité d'emploi du DIU Mirena®, qui a fait l'objet d'une inquiétude extrême et très fortement médiatisée au printemps de cette année.

Les données de pharmacovigilance présentent, et c'est le premier enseignement à tirer, une explosion considérable suivant la médiatisation de l'action de groupes de patientes. Ces groupes de patients structurés autour de communautés virtuelles représentent de nouvelles entités capables de modifier considérablement les notifications concernant un produit de santé. Dans le cas des notifications concernant Mirena®, des contacts avaient été pris précocement par l'ANSM et par le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance afin de rappeler l'extrême nécessité de compléter certains champs de déclaration sur le portail de notification en ligne, portail au sein duquel le non-remplissage des champs « date de début de traitement » ou « date de fin de traitement » ou « date de début d'effet » ou « date de fin d'effet » n'empêche pas la poursuite de la déclaration. Les notifications avec une information manquante pour ces champs sont cependant quasiment inexploitable en termes de pharmacovigilance et ont entraîné, pour les CRPV, un travail considérable de relance et de prise de contact avec les déclarants afin de pouvoir compléter les informations autant que faire ce pouvait.

En termes de problèmes de sécurité spécifiques, les informations retirées des données de pharmacovigilance et de l'analyse de la littérature permettent de faire l'hypothèse, pour nombre de manifestations, soit d'un mécanisme lié à l'arrêt d'un traitement estroprogestatif antérieur davantage qu'au seul effet de Mirena®, avec un arrêt des apports en estrogènes, soit des modifications des rapports de concentration estrogènes/progestatifs, lors de la mise en place d'une contraception progestative pure par Mirena®. Les effets que l'on pourrait rattacher à ce mécanisme, seraient les manifestations d'asthénie et de fatigue, d'alopécie et sueurs nocturnes. Si ce mécanisme apparaît très plausible pour les effets liés à une carence en estrogènes et retrouvés par exemple au cours de la ménopause, il demeure plus hypothétique pour les manifestations d'érythème noueux et de psoriasis.

En termes d'effets graves, les principaux effets ressortant, autant avant qu'après la date du 15 Mai 2017, concernaient des effets neurologiques, et en particulier des céphalées et migraines, et pour la période avant mai 2017, des accidents ischémiques cérébraux notamment, recueillis en particulier lors d'une étude ciblée sur contraception hormonale et thrombose réalisée par le réseau des CRPV en 2013. Toutes les études épidémiologiques disponibles à ce jour ont écarté une augmentation du risque de thrombose artérielle ou veineuse avec le lévonorgestrel, utilisé seul à faible dose par voie orale ou dans les DIU.

Des manifestations psychiatriques, en particulier à type de symptomatologie dépressive ou d'anxiété sont retrouvées dans les deux périodes analysées. S'y ajoutait dans la période postérieure au 15 Mai un grand nombre de notifications concernant la survenue d'alopécie, acné, prise de poids, ayant un fort retentissement sur la qualité de vie des patientes. Tous ces

effets sont listés dans le RCP de Mirena® à l'exception de l'anxiété, signal en cours d'évaluation au niveau européen. Ce signal apparaît à notre sens confirmé par les manifestations apparentées à l'anxiété avec deux signaux de disproportionnalité dans la BNPV avant la date du 15 Mai 2017 et par les résultats de l'analyse complémentaire de pharmaco-épidémiologie retrouvée et indiquant un risque augmenté de mise sous anxiolytiques pour les patientes sous Mirena® comparées aux patientes sous DIU au cuivre. Le niveau de preuve associé à ce signal potentiel nous semble donc suffisant et cette information doit à notre sens être rapidement intégrée au RCP du médicament, d'autant qu'elle correspond à un volume important de notifications en France mais également en Allemagne comme en témoignent les données de la BfArM examinées au PRAC, et à un sujet d'inquiétude particulièrement exprimé par les patientes.

Les données de pharmaco-épidémiologie sont cependant rassurantes concernant les risques de dépression et de manifestations d'anxiété associées au port de Mirena®. L'analyse des données de l'EGB réalisée, si elle retrouve un surrisque de mise sous anxiolytiques comparativement aux femmes sous DIU au cuivre, permet d'estimer cette augmentation du risque comme modérée, de l'ordre de 10%, ce qui doit également être communiqué. La tendance à un surrisque concernant l'initiation d'un traitement antimigraineux était cohérente avec l'information contenue dans le RCP du produit. Enfin l'association à un risque très légèrement supérieur de dépose/repose/changement de DIU était cohérente avec l'existence d'effets indésirables différents entre DIU au cuivre et Mirena®, ce dispositif délivrant un progestatif obligatoirement associé à la survenue d'effets indésirables non retrouvés pour les DIU au cuivre. L'étude de pharmaco-épidémiologie, même si elle utilisait des études sophistiquées, a été réalisée de manière générale pour permettre l'estimation simultanée de plusieurs risques. Elle présente donc des limites pour l'étude spécifique de chacun des effets et pourrait être davantage affinée ; les résultats retrouvés paraissent cependant cohérents avec les connaissances existantes concernant la sécurité du DIU Mirena®. En outre, ils viennent, concernant le risque de nouvelle prescription de psychotropes, soutenir le signal mis en avant par les analyses de disproportionnalité pour les effets de « stress » et d' « agoraphobie ». L'étude précise de ces effets est cependant impossible au sein des bases de l'Assurance Maladie car ces effets constituent rarement des motifs d'hospitalisation et que ces bases sont dépourvues d'information concernant les motifs de consultations médicales ou les indications, pour un patient, des traitements mis en place.

La problématique de sous-notification entourant les données de pharmacovigilance sort, dans le contexte des données utilisées pour ce rapport, de son contexte habituel : le phénomène de médiatisation a abouti à un phénomène considérable de notification qui ne permet pas de considérer les références habituelles de taux de sous-notification pour estimer l'ordre de grandeur de la fréquence réelle de l'effet. Dans ce contexte spécifique, les approches issues des techniques de pharmacovigilance sont susceptibles de donner des résultats erronés. Plutôt que cela, il conviendrait si l'on souhaite estimer la prévalence d'effets spécifiques soit d'utiliser les bases de l'Assurance Maladie pour l'étude des effets que les données qu'elles contiennent



peuvent permettre d'identifier, soit de réaliser des études *ad hoc* auprès d'un échantillon de patients pour étudier les effets non identifiables dans les données de l'Assurance Maladie.

En conclusion, nous retenons devant les données de pharmacovigilance et l'analyse de la littérature, la mise en évidence de signaux de sécurité à explorer pour l'érythème noueux, le psoriasis, les arthralgies et l'HTIC. Nous estimons que les données sont suffisantes pour confirmer les signaux d'anxiété / de troubles anxieux auxquels pourraient être rattachés les signaux potentiels de stress et d'agoraphobie ; il y a moins de données pour soutenir l'existence de signaux de fatigue et d'asthénie mais ceux-ci apparaissent compatibles avec le mode d'action du médicament et pourraient donc motiver une demande de modification de l'information pour Mirena®. Il en est de même pour l'existence de cas de séborrhée rattachables au mécanisme de survenue de l'effet reconnu d'acné. La possibilité de survenue de ce dernier effet devrait donc être intégrée à l'information concernant les effets indésirables de Mirena®. L'analyse complémentaire de pharmaco-épidémiologie vient confirmer l'existence d'un risque de troubles de l'humeur, le surrisque apparaissant modéré et estimé dans cette étude à environ 10%.

## 5. PROPOSITIONS

Le présent rapport, basé en particulier sur les données de notification spontanée française transmises par l'ANSM en date du 4 Août 2017 doit être considéré comme préliminaire, de nombreuses notifications continuant d'être effectuées, et des compléments d'informations obtenus quotidiennement par les CRPV pour mieux documenter les notifications incomplètes reçues en particulier des patientes *via* le portail de signalement. Il autorise cependant la formulation d'un certain nombre de propositions.

### **Proposition 1**

Il convient, au vu du volume persistant de notifications concernant Mirena® de poursuivre le suivi de sécurité de ce médicament.

### **Proposition 2**

Au-delà d'un suivi habituel de pharmacovigilance, la question d'une étude prospective de pharmaco-épidémiologie évaluant, en vie réelle la fréquence de survenue des effets indésirables avec ce dispositif doit être posée. Il n'est pas certain, au vu de la nature des effets, qu'une telle étude pourrait être conduite sur base de données. L'exploration des hypothèses formulées pour un certain nombre d'effets et impliquant le rôle potentiel d'un arrêt des apports en estrogènes ou de modifications des rapports de concentrations entre estrogènes et progestatifs plaide en faveur de la réalisation d'une étude de terrain permettant de mesurer les changements de cette nature observés lors de la pose du DIU Mirena®, avec ou sans utilisation préalable d'un contraceptif estroprogestatif, lors de la pose d'un DIU au cuivre avec

ou sans utilisation préalable d'un contraceptif estroprogestatif, et lors de l'arrêt d'une contraception hormonale sans recours à une autre contraception hormonale.

### **Proposition 3**

Un certain nombre de signaux parait déjà associé à un niveau d'information et de preuve suffisant pour que soit demandée leur inscription dans le RCP et la notice du médicament. C'est le cas, selon nous et au vu des données disponibles à ce jour pour :

- l'anxiété / les troubles anxieux (la mention de possibles manifestations d'agoraphobie devant par contre être discutée),
- la séborrhée, à rattacher à l'effet déjà listé d'acné et en rapport avec les propriétés androgéniques du lévonorgestrel,
- les manifestations de fatigue et d'asthénie.

### **Proposition 4**

Les éléments sont encore insuffisants pour arriver à une conclusion concernant certains effets qui doivent faire l'objet d'investigations supplémentaires, au minimum en termes de suivi :

- érythème noueux
- psoriasis
- asthénie
- HTIC

### **Proposition 5**

Une des problématiques principales associée à la médiatisation et aux inquiétudes concernant le DIU Mirena® est celle d'un manque d'information et de la difficulté d'accéder à l'information concernant la sécurité du dispositif. Cette problématique doit être réfléchie pour l'ensemble des dispositifs médicaux pour lesquels les documents d'information mis à disposition par les fabricants ne sont pas systématiquement remis au patient. Des actions de gestion et de minimisation des risques doivent être repensées en ce sens, dont la première consisterait simplement à remettre systématiquement la notice au patient. Cette réflexion dépasse le cadre du seul DIU Mirena®.

## **6. LISTE DES ANNEXES**

### **Annexe 1**

Liste des dix PT les plus fréquemment retrouvés par SOC, dans les notifications Mirena®, selon la période de notification (données BNPV au 4 Août 2017).

### **Annexe 2**

Liste des cas graves Mirena® (hors autre situation médicale) - Notification avant le 15/05/2017- Classés par SOC

### **Annexe 3**

Liste des cas graves Mirena® (hors autre situation médicale) - Notification après le 15/05/2017- Classés par critères de gravité

### **Annexe 4**

Liste des cas graves Jaydess ® (hors autre situation médicale) - Notification avant le 15/05/2017- Classés par SOC

### **Annexe 5**

Liste des cas graves Jaydess® (hors autre situation médicale) - Notification après le 15/05/2017- Classés par critères de gravité

### **Annexe 6**

Liste et analyse des signaux issus de la détection automatisée des signaux pour les DIU au lévonorgestrel (données BNPV 01/01/2000-01/01/2017)

**Annexe 1 : Liste des dix PT les plus fréquemment retrouvés par SOC, dans les notifications Mirena®, selon la période de notification (données BNPV au 4 Août 2017).**

<b>SOC, Terme préférentiel (PT), n (%)</b>	<b>Avant le 15 mai 2017</b>	<b>Après le 15 mai 2017</b>
<b>Affections cardiaques</b>		
Angine de poitrine	0 (0,0)	1 (0,3)
Arythmie	0 (0,0)	7 (1,9)
Bradycardie	0 (0,0)	1 (0,3)
Extrasystoles	0 (0,0)	17 (4,7)
Infarctus du myocarde	1 (7,1)	2 (0,6)
Palpitations	2 (14,3)	109 (30,3)
Tachycardie	10 (71,4)	213 (59,2)
Trouble cardiaque	1 (7,1)	4 (1,1)
Trouble cardiovasculaire	0 (0,0)	3 (0,8)
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Acouphène	1 (0,2)	79 (2,9)
Affection du tympan	0 (0,0)	1 (0,0)
Douleur auriculaire	0 (0,0)	1 (0,0)
Gene de l'oreille	0 (0,0)	2 (0,1)
Hyperacousie	0 (0,0)	4 (0,1)
Hypoacousie	0 (0,0)	3 (0,1)
Surdité	1 (0,2)	1 (0,0)
Surdité bilatérale	0 (0,0)	2 (0,1)
Troubles auditifs	0 (0,0)	3 (0,1)
Vertige	15 (2,8)	584 (21,2)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Acné	52 (9,6)	380 (18,3)
Alopécie	31 (5,8)	437 (15,9)
Alopécie diffuse	12 (2,2)	340 (12,4)
Eczéma	2 (0,4)	50 (1,8)
Erythème noueux	6 (1,1)	1 (0,0)
Hirsutisme	5 (0,9)	105 (3,8)
Hyperhydrose	5 (0,9)	120 (4,4)
Hypertrichose	15 (2,8)	274 (10,0)
Prurit	9 (1,7)	61 (2,2)
Purpura	4 (0,7)	0 (0,0)
Sueurs nocturnes	4 (0,7)	56 (2,0)
Urticaire	11 (2,0)	23 (0,8)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		
Aménorrhée	5 (0,9)	50 (1,8)
Douleur dans l'annexe utérine	0 (0,0)	91 (3,3)
Douleur mammaire	18 (3,3)	495 (18)
Douleur pelvienne	13 (2,4)	143 (5,2)
Dyspareunie	2 (0,4)	107 (3,9)
Hémorragie utérine	3 (0,6)	9 (0,3)
Hémorragie vaginale	3 (0,6)	37 (1,3)
Kyste de l'ovaire	10 (1,9)	205 (7,4)
Kyste du sein	0 (0,0)	63 (2,3)
Ménométrorragie	3 (0,6)	10 (0,4)
<b>SOC, Terme préférentiel (PT), n (%)</b>	<b>Avant le 15 mai 2017</b>	<b>Après le 15 mai 2017</b>

<b>Affections des organes de reproduction (suite)</b>		
Ménorragie	1 (0,2)	65 (2,4)
Métrorragie	4 (0,7)	48 (1,7)
Pertes vaginales	3 (0,6)	157 (5,7)
Sécheresse vulvovaginale	3 (0,6)	52 (1,9)
<b>Affections du système nerveux</b>		
Accident ischémique cérébral	13 (2,4)	0 (0)
Accident ischémique transitoire	4 (0,7)	4 (0,1)
Amnésie	7 (1,3)	213 (7,7)
Atteinte de la mémoire	2 (0,4)	88 (3,2)
Céphalée	37 (6,9)	556 (20,2)
Fourmillements	4 (0,7)	158 (5,7)
Migraine	25 (4,6)	595 (21,6)
Paresthésie	3 (0,6)	113 (4,1)
Perturbation de l'attention	1 (0,2)	69 (2,5)
Sensation vertigineuse	7 (1,3)	62 (2,3)
Thrombose veineuse cérébrale	3 (0,6)	0 (0,0)
Tremblement	4 (0,7)	28 (1,0)
Trouble de la parole	2 (0,4)	47 (1,7)
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Constipation	1 (0,2)	31 (1,1)
Diarrhée	0 (0,0)	20 (0,7)
Distension abdominale	9 (1,7)	338 (12,3)
Douleur abdominale	17 (3,2)	433 (15,7)
Douleur abdominale basse	2 (0,4)	79 (2,9)
Douleur abdominale haute	0 (0,0)	14 (0,5)
Dyspepsie	0 (0,0)	13 (0,5)
Dysphagie	2 (0,4)	5 (0,2)
Nausée	10 (1,9)	204 (7,4)
Saignement gingival	2 (0,4)	3 (0,1)
Trouble gastro-intestinal	2 (0,4)	45 (1,6)
Vomissement	1 (0,2)	27 (1,0)
<b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>		
Avortement	3 (0,6)	0 (0,0)
Avortement spontané	5 (0,9)	4 (0,1)
Contractions utérines anormales	0 (0,0)	14 (0,5)
Grossesse	15 (2,8)	2 (0,1)
Grossesse avec contraceptif	2 (0,4)	0 (0,0)
Grossesse extra-utérine	24 (4,5)	15 (0,5)
Grossesse extra-utérine rompue	3 (0,6)	0 (0,0)
Grossesse non programmée	2 (0,4)	0 (0,0)
Grossesse sur dispositif contraceptif	17 (3,2)	1 (0,0)
Hyperstimulation utérine	0 (0,0)	1 (0,0)
Hypertonie utérine	0 (0,0)	3 (0,1)
Hypotonie utérine	0 (0,0)	1 (0,0)
Incompétence cervicale	0 (0,0)	1 (0,0)

<b>SOC, Terme préférentiel (PT), n (%)</b>	<b>Avant le 15 mai 2017</b>	<b>Après le 15 mai 2017</b>
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	13 (2,4)	292 (10,6)
Arthropathie	0 (0,0)	10 (0,4)
Cervicalgie	3 (0,6)	72 (2,6)
Douleur musculosquelettique	1 (0,2)	10 (0,4)
Extrémités douloureuses	3 (0,6)	53 (1,9)
Faiblesse musculaire	2 (0,4)	7 (0,3)
Gène dans un membre	0 (0,0)	26 (0,9)
Myalgie	10 (1,9)	184 (6,7)
Tendinite	1 (0,2)	70 (2,5)
<b>Affections oculaires</b>		
Augmentation de la sécrétion lacrymale	1 (0,2)	3 (0,1)
Baisse de l'acuité visuelle	1 (0,2)	55 (2,0)
Cécité	1 (0,2)	13 (0,5)
Défauts visuels	7 (1,3)	94 (3,4)
Douleur oculaire	0 (0,0)	9 (0,3)
Irritation oculaire	0 (0,0)	5 (0,2)
Myopie	0 (0,0)	3 (0,1)
Photophobie	0 (0,0)	4 (0,1)
Sécheresse oculaire	3 (0,6)	17 (0,6)
Trouble de l'œil	0 (0,0)	4 (0,1)
Vision trouble	3 (0,6)	183 (6,6)
<b>Affections psychiatriques</b>		
Agression	5 (0,9)	148 (5,4)
Anxiété	28 (5,2)	845 (30,7)
Dépression	51 (9,5)	1051 (38,2)
Diminution de la libido	14 (2,6)	295 (10,7)
Humeur dépressive	7 (1,3)	147 (5,3)
Humeur modifiée	6 (1,1)	121 (4,4)
Insomnie	5 (0,9)	226 (8,2)
Irritabilité	19 (3,5)	566 (20,6)
Perte de la libido	19 (3,5)	987 (35,9)
Sauts d'humeur	1 (0,2)	168 (6,1)
Troubles affectifs	5 (0,9)	157 (5,7)
<b>Investigations</b>		
Alanine aminotransférase augmentée	2 (0,4)	0 (0,0)
Cholestérol sanguin	0 (0,0)	3 (0,1)
Fer sanguin diminué	0 (0,0)	2 (0,1)
Gamma-glutamyltransférase augmentée	2 (0,4)	0 (0,0)
Menstruation normale	2 (0,4)	0 (0,0)
Poids augmenté	52 (9,6)	1094 (39,8)
Poids diminué	3 (0,6)	66 (2,4)
Pression artérielle augmentée	0 (0,0)	2 (0,1)
Pression artérielle diminué	0 (0,0)	5 (0,2)
Pression intraoculaire augmentée	0 (0,0)	6 (0,2)
Prolactine sanguine augmentée	0 (0,0)	2 (0,1)
TSH sanguine anormale	0 (0,0)	2 (0,1)

<b>SOC, Terme préférentiel (PT), n (%)</b>	<b>Avant le 15 mai 2017</b>	<b>Après le 15 mai 2017</b>
<b>Investigations (suite)</b>		
Taux d'hormone anormal	0 (0,0)	4 (0,1)
pH gastrique diminué	0 (0,0)	2 (0,1)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Affection aggravée	8 (1,5)	10 (0,4)
Asthénie	14 (2,6)	283 (10,3)
Douleur thoracique	0 (0,0)	34 (1,2)
Fatigue	28 (5,2)	1018 (37,0)
Fièvre	3 (0,6)	6 (0,2)
Gonflement périphérique	3 (0,6)	21 (0,8)
Inefficacité médicamenteuse	25 (4,6)	1 (0,0)
Kyste	1 (0,2)	47 (1,7)
Malaise	5 (0,9)	62 (2,3)
Œdème	4 (0,7)	14 (0,5)
Œdèmes périphériques	2 (0,4)	15 (0,5)
Pleurs	1 (0,2)	27 (1,0)
Réponse thérapeutique diminuée	4 (0,7)	0 (0,0)
Sensation d'état anormal	0 (0,0)	16 (0,6)

## **Annexe 2**

Liste des cas graves Mirena® (hors autre situation médicale) -  
Notification avant le 15/05/2017- Classés par SOC



Cas CRPV	Age	IMC	Antécédents	Médicaments	Durée TT	PT (MedDRA)	Evolution	SOC
	35	25	Sd anxiodépressif	S DIVARIUS S LEVOCETIRIZINE S MIRENA S PAROXETINE	104 j 104 j 2 mois 51 j	Anémie hémolytique microangiopathique Purpura thrombotique thrombocytopénique	Inconnu Inconnu	Blood Blood
	36			S MIRENA	> 1 an	Thrombopénie Purpura	Non rétabli Non rétabli	Blood Skin
	37	20		S MIRENA		Infarctus du myocarde	R. avec séquelle	Card
	15 J			S MIRENA	9 mois	Malformation génitale congénitale	Non rétabli	Cong
				S MIRENA	4 ans	Anomalies congénitales multiples	Décès du à l'effet	Cong
	34	21		S MIRENA	10 j	Douleur abdominale basse Arthralgie Malaise	Rétabli Rétabli Rétabli	Gastr Musc Genrl
	45			S MIRENA	228 j	Nausée Céphalée Fatigue Rosacée Psoriasis Urticaire Malaise	Rétabli Rétabli Rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Rétabli	Gastr Nerv Genrl Skin Skin Skin Genrl
	48			S MIRENA	6 ans	Complication de retrait de dispositif	Rétabli	Genrl
	34	25		S MIRENA		Inefficacité médicamenteuse Grossesse extra-utérine	R. en cours R. en cours	Preg
	35		Accouchement Interruption de la grossesse	S MIRENA		Inefficacité médicamenteuse Grossesse extra-utérine	Rétabli Rétabli	Preg
	36			S MIRENA	629 j	Inefficacité médicamenteuse Grossesse extra-utérine	R. avec séquelle R. avec séquelle	Preg

Cas CRPV	Age	IMC	Antécédents	Médicaments	Durée TT	PT (MedDRA)	Evolution	SOC
	37	23		S MIRENA		Réponse thérapeutique diminuée Grossesse	Rétabli Rétabli	Preg
	40			S MIRENA		Réponse thérapeutique diminuée Grossesse sur dispositif contraceptif	Rétabli Rétabli	Preg
	26	31		S MIRENA	2 ans	Complication de retrait de dispositif Douleur pelvienne	Rétabli Rétabli	Genl Repro
	43		Pelade	S MIRENA		Affection aggravée Pelade	Non rétabli Non rétabli	Skin
	31			S MIRENA	52 j	Perforation utérine	R. en cours	Inj&P
	30	21		S MIRENA	21 j	Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	35			S MIRENA	9 j	Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	43	32		S MIRENA		Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	40	25		S MIRENA	4 j	Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	45	23		S MIRENA		Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	28	28		S MIRENA	21 j	Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	33	24		S MIRENA	6 mois	Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	36	25		S MIRENA	126 j	Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	26	24		S MIRENA	247 j	Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	30	34		S MIRENA	45 j	Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	42	23		S MIRENA	64 j	Perforation utérine	Rétabli	Inj&P

Cas CRPV	Age	IMC	Antécédents	Médicaments	Durée TT	PT (MedDRA)	Evolution	SOC
	36	28		S MIRENA	94 j	Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	34	21		S MIRENA		Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	33	27		S MIRENA	288 j	Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	37	35		S MIRENA		Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	44	19		S MIRENA		Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	42	26		S MIRENA		Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	32	26		S MIRENA		Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	38	23		S MIRENA	24 j	Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	27	30		S MIRENA	7 j	Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	32	21		S MIRENA	7 j	Perforation utérine	Inconnu	Inj&P
	33	17		S MIRENA		Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	38	33		S MIRENA		Perforation utérine	Inconnu	Inj&P
	35	19		S MIRENA		Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	31	20		S MIRENA		Perforation utérine	Inconnu	Inj&P
	37	29		S MIRENA		Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	31	22		S MIRENA	375 j	Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	38	29		S MIRENA		Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	35	24		S MIRENA	639 j	Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	28	34		S MIRENA		Perforation utérine	Rétabli	Inj&P

Cas CRPV	Age	IMC	Antécédents	Médicaments	Durée TT	PT (MedDRA)	Evolution	SOC
	36			S MIRENA	178 j	Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	34			S MIRENA		Perforation utérine	Inconnu	Inj&P
	30	25		S MIRENA	8 j	Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	30	20		S MIRENA	227 j	Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	36	25		S MIRENA		Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	52	27		S MIRENA		Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	49	28		S MIRENA	8 j	Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	30	22		S MIRENA	67 j	Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	34			S MIRENA	9 j	Perforation utérine	Inconnu	Inj&P
	30	24		S MIRENA	14 j	Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	37	23		S MIRENA	45 j	Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	44	23		S MIRENA	463 j	Perforation utérine	Rétabli	Inj&P
	40	22	Endométriose, site non précisé	S MIRENA	6 mois	Perforation utérine Douleur abdominale	Rétabli Rétabli	Inj&P Gastr
	34			S MIRENA	6 ans	Erreur de durée d'administration médicamenteuse Erreur médicamenteuse Complication de retrait de dispositif	Rétabli Rétabli Rétabli	Inj&P Inj&P Genrl

Cas CRPV	Age	IMC	Antécédents	Médicaments	Durée TT	PT (MedDRA)	Evolution	SOC
	28	33		S MIRENA	992 j	Poids augmenté Douleur abdominale Fatigue Polyménorrhée Vision trouble Perte de la libido Amnésie Acné Dépression Pousse anormale cheveux ou poils Humeur modifiée Saignement pendant les rapports sexuels	Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Inv Gastr Genrl Repro Eye Psych Nerv Skin Psych Skin Psych Repro
				S MIRENA	1 mois	Protéine C-réactive augmentée Syncope Etouffement Dépression Tuméfaction locale Céphalée Hémorragie Distension abdominale	Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli	Inv Nerv Resp Psych Genrl Nerv Vasc Gastr
	31			S MIRENA		Coccydynie Céphalée Arthralgie	Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Musc Nerv Musc
	45	20		S MIRENA		Cancer du sein	Non rétabli	Neopl

Cas CRPV	Age	IMC	Antécédents	Médicaments	Durée TT	PT (MedDRA)	Evolution	SOC
	45	26	Accouchement Ostéonécrose Sclérose en plaques	S AVONEX S MIRENA C INEXIUM C LEVOCARNIL C MANTADIX C XATRAL		Carcinome du col de l'utérus	R. en cours	Neopl
	41			S MIRENA		Carcinome du col de l'utérus	R. avec séquelle	Neopl
	48	31		S MIRENA	10 ans	Léiomyome utérin Cancer du sein	Non rétabli R. avec séquelle	Neopl Neopl
	43			S MIRENA	6 ans	Cancer du sein Troubles affectifs Diminution de la libido	Inconnu Inconnu Inconnu	Neopl Psych Psych
	48	19	Apnée du sommeil Migraine ophtalmique Phlébite	S MIRENA		Accident ischémique cérébral	R. avec séquelle	Nerv
	46	26	Allergie fruits de mer Sd canal carpien	S MIRENA		Accident ischémique transitoire	Rétabli	Nerv
	44	21	Migraine	S MIRENA		Accident ischémique cérébral	R. avec séquelle	Nerv
	38		Fibromyalgie Migraine sans aura Thalassémie	S MIRENA		Accident ischémique cérébral	Rétabli	Nerv
	28			S MIRENA		Accident ischémique cérébral	Rétabli	Nerv
	30	44		S MIRENA	666 j	Pression intracrânienne augmentée	R. en cours	Nerv

Cas CRPV	Age	IMC	Antécédents	Médicaments	Durée TT	PT (MedDRA)	Evolution	SOC
	43		Allergie alimentaire Allergie médicamenteuse Chirurgie du genou Chirurgie gingivale Dyslipidémie Tabac Humeur anxieuse Surcharge pondérale	S MIRENA		Accident ischémique transitoire	Rétabli	Nerv
	45		Grossesse Toxidermie	S MIRENA		Accident ischémique cérébral	R. en cours	Nerv
			Tabac Migraine ophtalmique	S MIRENA		Thrombose veineuse cérébrale	R. en cours	Nerv
	40			S MIRENA		Infarctus cérébelleux	R. avec séquelle	Nerv
	44		Césarienne Toxémie gravidique	S MIRENA		Accident ischémique cérébral	R. avec séquelle	Nerv
	41		Kyste ovarien Migraine	S MIRENA		Accident ischémique cérébral	R. avec séquelle	Nerv
	47		Césarienne	S MIRENA		Accident ischémique cérébral	R. avec séquelle	Nerv

Cas CRPV	Age	IMC	Antécédents	Médicaments	Durée TT	PT (MedDRA)	Evolution	SOC
	34		Fausse couche Malformation artérioveineuse cérébrale hémorragique PTI Sd antiphospholipides	S MIRENA		Accident ischémique cérébral	Rétabli	Nerv
	35	18	Fibroadénome mammaire Paresthésie de la main	S MIRENA		Accident ischémique cérébral	R. avec séquelle	Nerv
	44	17		S MIRENA		Accident cérébrovasculaire	R. avec séquelle	Nerv
	37	21	Infarctus du myocarde	S MIRENA		Infarctus cérébral	Rétabli	Nerv
	31	23	Déficiencia en antithrombine III Embolie pulmonaire Fausse couche Fausse couche Grefe de peau Thrombophilie	S MIRENA		Thrombose veineuse cérébrale	R. avec séquelle	Nerv



Cas CRPV	Age	IMC	Antécédents	Médicaments	Durée TT	PT (MedDRA)	Evolution	SOC
	39	27	Fausse couche Fracture orbitaire Tabac Hernie Occlusion intestinale Pancréatectomie Paralysie faciale Thrombose veineuse profonde	S MIRENA		Accident ischémique cérébral	Rétabli	Nerv
	42		Tabac Hypotension orthostatique Malaise	S MIRENA		Accident cérébrovasculaire	Rétabli	Nerv
				S MIRENA		Accident vasculaire cérébral hémorragique Fatigue Agoraphobie Céphalée Contractures musculaires Stress	Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli	Nerv Genrl Psych Nerv Musc Psych
	41			S MIRENA	71 j	Céphalée Douleur osseuse Dépression majeure Irritabilité Dépression Sécheresse cutanée	R. en cours R. en cours R. en cours R. en cours R. en cours R. en cours	Nerv Musc Psych Psych Psych Skin
	36	23		S MIRENA		Aphasie Accident ischémique transitoire	Rétabli Non rétabli	Nerv Nerv

Liste cas graves Mirena® (hors autre situation médicale) - Notification avant le 15/05/2017- Classés par SOC

1  
n

Cas CRPV	Age	IMC	Antécédents	Médicaments	Durée TT	PT (MedDRA)	Evolution	SOC
	37	20		S MIRENA		Pression intracrânienne augmentée Céphalée	Rétabli Rétabli	Nerv Nerv
	35	23	Anémie ferriprive Facteur de risque familial Migraine sans aura Thrombose veineuse profonde	S MIRENA		Hémi-parésie Trouble cognitif Accident ischémique cérébral	Rétabli R. avec séquelle R. avec séquelle	Nerv Nerv Nerv
	38		Extrasystoles Maladie coeliaque Sd Gougerot-Sjögren	S MIRENA	8 mois	Céphalée Troubles mentaux Dépression majeure	Rétabli Rétabli Rétabli	Nerv Psych Psych
	33			S MIRENA	216 j	Grossesse extra-utérine		Preg
	33			S MIRENA	3 ans	Grossesse extra-utérine	R. avec séquelle	Preg
	34			S MIRENA		Avortement	Rétabli	Preg
	28	26		S MIRENA	9 mois	Grossesse extra-utérine	R. avec séquelle	Preg
	40		Obésité	S MIRENA		Grossesse ectopique avec dispositif contraceptif	R. avec séquelle	Preg
	41			S DEPAMIDE S LEXOMIL ROCHE I MIRENA I TEGRETOL L P 400	3 ans 5 ans	Grossesse extra-utérine	Rétabli	Preg
	31		Tabac Grossesse extra-utérine	S MIRENA	2 ans	Grossesse extra-utérine	R. avec séquelle	Preg
	31			S MIRENA	3 ans	Grossesse extra-utérine	R. avec séquelle	Preg

Liste cas graves Mirena® (hors autre situation médicale) - Notification avant le 15/05/2017- Classés par SOC

1  
1

Cas CRPV	Age	IMC	Antécédents	Médicaments	Durée TT	PT (MedDRA)	Evolution	SOC
	34	19	Infection à herpèsvirus	S MIRENA	194 j	Grossesse extra-utérine	R. avec séquelle	Preg
	43	32	Endométriose, site non précisé	S MIRENA		Grossesse extra-utérine	R. avec séquelle	Preg
	22			S MIRENA		Grossesse sur dispositif contraceptif	Rétabli	Preg
	29	22		S MIRENA	3 ans	Oligoamnios	Rétabli	Preg
	34		Asthme	S MIRENA	2 ans	Grossesse extra-utérine	R. avec séquelle	Preg
	35		Tabac	S MIRENA		Grossesse extra-utérine	R. avec séquelle	Preg
	40			S MIRENA	11 mois	Grossesse extra-utérine	Rétabli	Preg
	26			S MIRENA		Avortement	Rétabli	Preg
	33	23		S MIRENA	3 ans	Grossesse extra-utérine	Rétabli	Preg
	32	21		S MIRENA	29 mois	Grossesse	Rétabli	Preg
	37			S MIRENA	5 ans	Grossesse extra-utérine Inefficacité médicamenteuse Grossesse sur dispositif contraceptif	Rétabli Rétabli Rétabli	Preg Genrl Preg
	30			S MIRENA	658 j	Grossesse extra-utérine Inefficacité médicamenteuse Salpingo-ovariectomie	R. avec séquelle R. avec séquelle R. avec séquelle	Preg Genrl Surg
	37		Douleur musculosquelettique	S MIRENA	6 mois	Grossesse sur dispositif contraceptif Grossesse extra-utérine		Preg Preg
	32	22	Réaction allergique aux antibiotiques	S MIRENA	3 ans	Grossesse non programmée Avortement spontané	Rétabli Rétabli	Preg Preg

Liste cas graves Mirena® (hors autre situation médicale) - Notification avant le 15/05/2017- Classés par SOC

1  
2

Cas CRPV	Age	IMC	Antécédents	Médicaments	Durée TT	PT (MedDRA)	Evolution	SOC
	25			S MIRENA	1 ans	Grossesse Avortement spontané	Rétabli Rétabli	Preg Preg
			Epilepsie	S EPITOMAX S LAMICTAL S MIRENA S TEGRETOL S URBANYL		Nouveau-né prématuré Rupture prématurée des membranes	R. avec séquelle R. avec séquelle	Preg Preg
	1 H			S MIRENA	36 mois	Avortement Grossesse extra-utérine Grossesse sur dispositif contraceptif	Décès du à l'effet Décès du à l'effet Décès du à l'effet	Preg Preg Preg
	39			S MIRENA		Déplacement de dispositif	Non rétabli	Prod
	46		Césarienne	S MIRENA		Déplacement de dispositif	Rétabli	Prod
	23		Accouchement vaginal Allaitement maternel	S MIRENA		Déplacement de dispositif	Rétabli	Prod
	37			S MIRENA		Déplacement de dispositif	R. avec séquelle	Prod
	39	29	Grossesse Lésion de l'utérus Macrosomie	S MIRENA		Déplacement de dispositif	Rétabli	Prod
				S MIRENA		Déplacement de dispositif	Rétabli	Prod
	27		Interruption de grossesse Traumatisme crânien fermé	S MIRENA		Déplacement de dispositif	Inconnu	Prod
	42	25		S MIRENA		Déplacement de dispositif	Rétabli	Prod
	46			S MIRENA	15 mois	Expulsion du dispositif	Rétabli	Prod

Liste cas graves Mirena® (hors autre situation médicale) - Notification avant le 15/05/2017- Classés par SOC

1  
2

Cas CRPV	Age	IMC	Antécédents	Médicaments	Durée TT	PT (MedDRA)	Evolution	SOC
	37			S MIRENA		Déplacement de dispositif	R. en cours	Prod
	31			S MIRENA	15 j	Déplacement de dispositif	Rétabli	Prod
				S MIRENA		Déplacement de dispositif	Rétabli	Prod
	33	25		S MIRENA		Déplacement de dispositif Grossesse sur dispositif contraceptif	Rétabli Rétabli	Prod Preg
	37			S MIRENA		Déplacement de dispositif Grossesse non désirée Avortement provoqué	Rétabli Rétabli Rétabli	Preg Surg
	37			S MIRENA	4 ans	Déplacement de dispositif Avortement provoqué	Rétabli Rétabli	Prod Surg
	51	25		S MIRENA	3 mois	Dépression	Non rétabli	Psych
	44		Sd anxiodépressif	S MIRENA	3 ans	Tentative de suicide	R. en cours	Psych
	35	20		S MIRENA	10 ans	Dépression Affection aggravée	Non rétabli Non rétabli	Psych Genrl

Liste cas graves Mirena® (hors autre situation médicale) - Notification avant le 15/05/2017- Classés par SOC

1  
4

Cas CRPV	Age	IMC	Antécédents	Médicaments	Durée TT	PT (MedDRA)	Evolution	SOC
	30	26		S MIRENA	10 ans	Anxiété Idées suicidaires Fatigue Insomnie Poids augmenté Trouble de la parole Myalgie Arthralgie Vertige Amnésie Symptôme psychiatrique Dépression	Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli	Psych Psych Genrl Psych Inv Nerv Musc Musc Ear Nerv Psych Psych
	31	18		S MIRENA	7 ans	Dépression majeure Alopécie Avortement spontané	Rétabli Rétabli Rétabli	Psych Skin Preg
	25	25		S MIRENA	20 j	Hémorragie utérine	Rétabli	Repro
	43		Fibromes utérins Grossesse normale Hystérectomie Ovariectomie	S ESMYA S MIRENA		Kyste de l'ovaire	Inconnu	Repro
	43			S MIRENA		Hémorragie utérine	Rétabli	Repro
	27			S MIRENA	2 ans	Douleur pelvienne Complication de retrait de dispositif Déplacement de dispositif	Rétabli Rétabli Rétabli	Repro Genrl Prod
	38	22	Fausse couche Phlébite Thyroïdite Hashimoto	S MIRENA		Embolie pulmonaire	Rétabli	Resp
	50			S MIRENA		Embolie pulmonaire	Non rétabli	Resp

Liste cas graves Mirena® (hors autre situation médicale) - Notification avant le 15/05/2017- Classés par SOC

1  
5

Cas CRPV	Age	IMC	Antécédents	Médicaments	Durée TT	PT (MedDRA)	Evolution	SOC
	31	23	Embolie pulmonaire	S MIRENA	2 ans	Embolie pulmonaire	Rétabli	Resp
	45			S MIRENA C SEROPLEX C XANAX		Embolie pulmonaire	Inconnu	Resp
	48	19	Asthme allergique Hernie Mégacôlon congénital Mucite Tentative de suicide Trouble bipolaire	S MIRENA		Embolie pulmonaire	Rétabli	Resp
	42	28	BAV complet Diabète type 2 Insuffisance mitrale Pleuropneumonie Sd antiphospholipides Sd canal carpien	S MIRENA		Embolie pulmonaire	Rétabli	Resp
	49		Asthme HTA	S MIRENA		Embolie pulmonaire	Rétabli	Resp
	50			S MIRENA		Etat de mal asthmatique	Inconnu	Resp
	40			S MIRENA		Embolie pulmonaire	Non rétabli	Resp
	47	31	Exérèse de polype Tabac Hémorragie rétinienne Insuffisance veineuse Obésité Opération de varice Thromboses veineuses profonde et superficielle	S MIRENA		Embolie pulmonaire	Rétabli	Resp

Liste cas graves Mirena® (hors autre situation médicale) - Notification avant le 15/05/2017- Classés par SOC

1  
4

Cas CRPV	Age	IMC	Antécédents	Médicaments	Durée TT	PT (MedDRA)	Evolution	SOC
			Urticaire chronique	S MIRENA		Oedème pharyngé Urticaire Dyspnée	Rétabli Rétabli Rétabli	Resp Skin Resp
	32			S MIRENA		Erythème noueux	Inconnu	Skin
	33		Eczéma	S MIRENA		Erythème noueux	Inconnu	Skin
	49			S CIBLOR S MIRENA	6 j	Erythème noueux	R. en cours	Skin
	52	31	HTA Psoriasis	S MIRENA		Vasculite d'hypersensibilité	Rétabli	Skin
	47		Accident voie publique Erythème noueux Fracture membre inf.	S MIRENA		Erythème noueux	Non rétabli	Skin
	51	27		S MIRENA S PARACETAMOL		Pétéchies Thrombopénie Purpura	Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Skin Blood Skin
	37			S MICROVAL S MIRENA	28 j	Urticaire Fièvre Arthralgie Hémorragie génitale	Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli	Skin Genrl Musc Repro



Liste cas graves Mirena® (hors autre situation médicale) - Notification avant le 15/05/2017- Classés par SOC

1  
7

Cas CRPV	Age	IMC	Antécédents	Médicaments	Durée TT	PT (MedDRA)	Evolution	SOC
	36			S MIRENA	5 ans	Alopécie Asthénie Hypotension Prodromes de syncope Agression Humeur modifiée Douleur abdominale Extrémités douloureuses Dorsalgie Perte de la libido	Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Skin Genrl Vasc Nerv Psych Psych Gastr Musc Musc Psych
	29	27		S MIRENA	3 mois	Prurit Ictère Hépatite cholestatique	Rétabli Rétabli Rétabli	Skin Hepat Hepat
	26	21		S ATARAX S MIRENA S QUITADRILL S TISANE VITAFLO S VIRLIX	5 mois	Acné Hépatite fulminante Ictère	Effet ayant pu entraîner le décès Effet ayant pu entraîner le décès Effet ayant pu entraîner le décès	Skin Hepat Hepat
	36		Urticaire chronique	S MIRENA		Urticaire Dyspnée Oedème pharyngé	R. en cours Rétabli Rétabli	Skin Resp Resp
	24	23	Amygdalectomie cérébrale Migraine SAI	S MIRENA		Thrombose veineuse profonde	Rétabli	Vasc
	48			S MIRENA		Thrombose veineuse pelvienne	R. en cours	Vasc

Liste cas graves Mirena® (hors autre situation médicale) - Notification avant le 15/05/2017- Classés par SOC

1  
2

Cas CRPV	Age	IMC	Antécédents	Médicaments	Durée TT	PT (MedDRA)	Evolution	SOC
	32	22	Spondylarthropathie	S DUROGESIC S LAMALINE S MIRENA S SIMPONI S VERSATIS	1 ans	Thrombose veineuse profonde	Rétabli	Vasc
	50			S MIRENA		Thrombophlébite	Rétabli	Vasc
	32			S MIRENA	275 j	Hémorragie Déplacement de dispositif	Rétabli Rétabli	Vasc Prod
	42		Tabac	S MIRENA		Thrombose veineuse profonde Embolie pulmonaire	Rétabli R. avec séquelle	Vasc Resp

### **Annexe 3**

Liste des cas graves Mirena® (hors autre situation médicale) -  
Notification après le 15/05/2017- Classés par critères de gravité

Liste cas graves Mirena® (hors autre situation médicale) - Notification après le 15/05/2017- Classés par critère de gravité

1

Cas CRPV	Age	IMC	ATCD	Médicament	Début TT	Fin TT	PT (MedDRA)	Début EI	Evolution	Critère gravité
	38			S MIRENA	05/11/98	27/10/14	Dépression Insomnie Hypertrichose Pertes vaginales Perte de la libido Tentative de suicide	//1999 //1999 //1999 //1999 //1999	Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Rétabli	MEPV
	32	24		S MIRENA	/08/2009	/05/2016	Diminution de la libido Hypertension Dépression Dorsalgie Douleur abdominale Anxiété Sautes d'humeur Hyperpigmentation cutanée Migraine Poids augmenté Rupture d'anévrisme	//2009 //2009 //2009 //2009 //2009 //2009 //2009 //2009 //2009 //2009 /01/2016	Inconnu R. avec séq. Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Rétabli	MEPV
	43			S MIRENA	//1999	//2015	Cancer du sein Fatigue Paresthésie Migraine Douleur Trouble cardiovasculaire Anxiété Alopécie diffuse	/03/2017	Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu	MEPV
	26	20		S MIRENA	08/01/15	29/05/17	Douleur abdominale basse Douleur mammaire Dorsalgie Alopécie diffuse Déséquilibre neurovégétatif Asthénie Tachycardie Anxiété généralisée Migraine	/09/2015 /09/2015 /09/2015 /09/2015 /09/2015 /09/2015 /09/2015 /09/2015 /09/2015	Rétabli Rétabli Rétabli Inconnu Inconnu R. en cours Inconnu R. en cours Rétabli	Incap.

Cas CRPV	Age	IMC	ATCD	Médicament	Début TT	Fin TT	PT (MedDRA)	Début EI	Evolution	Critère gravité
	36			S MIRENA	20/08/16		Perte de la libido Poids augmenté Tachycardie Fatigue Douleur mammaire Alopécie Aménorrhée Migraine Dorsalgie Dépression	/10/2016 /10/2016 /10/2016 /10/2016 /10/2016 /10/2016 /10/2016 /10/2016 /10/2016 /10/2016	Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu	Incap.
	33	23		S MIRENA	01/04/08		Myalgie Hyperacousie Fatigue Amnésie Stress Trouble de la parole Douleur abdominale haute Poids augmenté Dépression Irritabilité Sautes d'humeur Anxiété Symptôme psychiatrique Anxiété Migraine Hyperhidrose Vertige Nausée Nausée Perte de la libido Colère Acouphène Arthralgie	//2012 //2012	Non rétabli Non rétabli	Incap.

Cas CRPV	Age	IMC	ATCD	Médicament	Début TT	Fin TT	PT (MedDRA)	Début EI	Evolution	Critère gravité
	31	23		S MIRENA	15/02/13	30/11/13	Fatigue Irritabilité Agression Maladie de Basedow Insomnie Dépression Poids diminué	/07/2013 /07/2013 /07/2013 /07/2013 /07/2013 /07/2013 /07/2013	Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu	Incap.
	43	18		S MIRENA	01/09/11		Syndrome de burnout Fatigue Vertige Dépression Amnésie Syndrome cervicobrachial Hypersensibilité Humeur modifiée Anxiété Céphalée Douleur mammaire Asthénie	/09/2014 /09/2014 /09/2014 /09/2014 /09/2014 /09/2014 /09/2014 /09/2014 /09/2014 /09/2014 /09/2014 /09/2014	Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu	Incap.
	37	26	Hypothyroïdie	S MIRENA	09/12/15	06/06/17	Anxiété Acouphène Nervosité Anxiété Fourmillements Hypoesthésie Myalgie Arthralgie Tachycardie Extrasystoles Fatigue Sommeil de mauvaise qualité Insomnie Dépression Trouble motricité gastro-int. Tétanie	17/02/2016 17/02/2016 17/02/2016 17/02/2016 17/02/2016 17/02/2016 17/02/2016 17/02/2016 17/02/2016 17/02/2016 17/02/2016 17/02/2016 17/02/2016 17/02/2016 17/02/2016 17/02/2016	Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu	Incap.

Cas CRPV	Age	IMC	ATCD	Médicament	Début TT	Fin TT	PT (MedDRA)	Début EI	Evolution	Critère gravité
	34			S MIRENA	01/08/13	18/05/17	Humeur modifiée Fatigue Irritabilité Dépression Alopécie	//2013	Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu	Incap.
	41	27		S MIRENA	29/09/14	21/06/16	Anxiété Amnésie Poids augmenté Kyste de l'ovaire Perte de la libido Dépression Fatigue Céphalée Dorsalgie Cervicalgie Douleur abdominale basse Sd jambes sans repos Oedème Trouble gastro-intestinal Alopécie	//2014 //2014 //2014 //2014 //2014 //2014 //2014 //2014 //2014 //2014 //2014 //2014 //2014 //2014 //2014	Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Incap.
	42	21		S MIRENA	/05/2012	/10/2016	Dépression Rash vulvovaginal Douleur abdominale basse Perte de la libido	/05/2012 /05/2012 /05/2012 /05/2012	Rétabli Rétabli Rétabli Non rétabli	Incap.
	38	33		S MIRENA	06/06/14		Poids augmenté Sensation d'état anormal Perte de la libido	//2014 //2014 //2014	Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Incap.
	38	24		S MIRENA	02/04/11		Asthénie Alopécie Perte de la libido Douleur abdominale	01/07/2011 01/07/2011 01/07/2011 01/07/2011	Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Incap.

Cas CRPV	Age	IMC	ATCD	Médicament	Début TT	Fin TT	PT (MedDRA)	Début EI	Evolution	Critère gravité
	40	24		S MIRENA	20/03/13		Dépression Asthénie Céphalée Perturbation de l'attention Tachycardie Dyspnée Vertige	10/05/2017 10/05/2017 10/05/2017 10/05/2017 10/05/2017 10/05/2017 10/05/2017	Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Incap.
1	30			S MIRENA	13/02/14		Asthénie Céphalée Nausée Dorsalgie Pertes vaginales Irritabilité Tétanie Douleur abdominale Perte de la libido Distension abdominale Poids augmenté	04/05/2017 04/05/2017 04/05/2017 04/05/2017 04/05/2017 04/05/2017 04/05/2017 04/05/2017 04/05/2017 04/05/2017 04/05/2017	Rétabli Inconnu Rétabli Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Rétabli Inconnu Inconnu Inconnu	Incap.
5	45		Dispositif intra-utérin	S MIRENA	30/01/17	12/05/17	Acné Vision trouble Irritabilité Perte de la libido Poids augmenté Migraine Dépression Dorsalgie Douleur mammaire Alopécie Anxiété Vertige Distension abdominale Fatigue Myalgie Asthénie	30/01/2017 30/01/2017 30/01/2017 30/01/2017 30/01/2017 30/01/2017 30/01/2017 30/01/2017 30/01/2017 30/01/2017 30/01/2017 30/01/2017 30/01/2017 30/01/2017 30/01/2017 30/01/2017 30/01/2017	Non rétabli Rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Rétabli Non rétabli	Incap.



Cas CRPV	Age	IMC	ATCD	Médicament	Début TT	Fin TT	PT (MedDRA)	Début EI	Evolution	Critère gravité
8	48	20		S MIRENA	16/01/15		Migraine	15/05/2015	Non rétabli	Incap.
							Fatigue	15/05/2015	Non rétabli	
							Agression	15/05/2015	Non rétabli	
							Dépression	15/05/2015	Non rétabli	
							Dorsalgie	15/05/2015	Non rétabli	
							Hypertrichose	15/05/2015	Non rétabli	
							Insomnie	15/05/2015	Non rétabli	
							Distension abdominale	15/05/2015	Non rétabli	
							Douleur abdominale	15/05/2015	Non rétabli	
							Perte de la libido	15/05/2015	Non rétabli	
							Sécheresse vulvovaginale	15/05/2015	Non rétabli	
							Myalgie	15/05/2015	Non rétabli	
	45	26		S MIRENA	//2005		Dépression	//2014	Non rétabli	Incap.
							Dorsalgie	//2014	Non rétabli	
							Poids augmenté	//2014	Non rétabli	
							Fatigue	//2014	Non rétabli	
							Variation de la pression artérielle	//2014	Non rétabli	
							Hyperhidrose	//2014	Non rétabli	
	44			S MIRENA	01/11/05		Vertige	//2012	Non rétabli	Incap.
							Amnésie	//2012	Non rétabli	
							Perte de la libido	//2012	Non rétabli	
							Céphalée	//2012	Non rétabli	
							Migraine	//2012	Non rétabli	
							Nervosité	//2012	Non rétabli	
							Poids anormal	//2012	Non rétabli	
							Tendinite	//2012	Non rétabli	
							Rétention liquidienne	//2012	Non rétabli	
							Dépression	//2012	Non rétabli	

Cas CRPV	Age	IMC	ATCD	Médicament	Début TT	Fin TT	PT (MedDRA)	Début EI	Evolution	Critère gravité
	52	38		S MIRENA			Contractures musculaires Alopécie Anxiété Migraine Dépression Douleur Hypertrichose	/02/2017 /02/2017 /02/2017 /02/2017 /02/2017 /02/2017 /02/2017	Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Incap.
	43	28	Asthme	S MIRENA	04/07/13	27/05/17	Dépression Hypertrichose Poids augmenté	//2014 //2014 //2014	Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Incap.
	23	26		S MIRENA	12/06/12		Céphalée Trouble de la libido Poids augmenté Anxiété Fatigue Douleur abdominale Nervosité Hypertrichose	/06/2012 /06/2012 /06/2012 /06/2012 /06/2012 /06/2012 /06/2012 /06/2012	Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Incap.
	26			S MIRENA	25/03/13	13/12/16	Dépression	01/03/14	Non rétabli	Incap.
8	30			S MIRENA	06/02/10	18/12/12	Grossesse extra-utérine	/12/2012	R. avec séq.	Hosp.
8	33		Grossesse	S MIRENA	24/11/16	25/04/17	Humeur dépressive Anxiété	08/12/2016 08/12/2016	Rétabli Rétabli	Hosp.
0	36	35	Asthme Hypothyroïdie	S MIRENA	/12/2010	//2016	Infection des voies urinaires Douleur pelvienne Distension abdominale Poids augmenté Perte de la libido Humeur dépressive Pyélonéphrite	/01/2011 //2011 //2011 //2011 //2011 //2011 /02/2011	Rétabli Rétabli Rétabli R. en cours Rétabli Rétabli Rétabli	Hosp.
	47	25		S MIRENA	05/01/98	28/10/08	Cancer ovarien	//2008	Rétabli	Hosp.

Cas CRPV	Age	IMC	ATCD	Médicament	Début TT	Fin TT	PT (MedDRA)	Début EI	Evolution	Critère gravité
	35	19		S MIRENA	25/04/16		Douleur abdominale Diminution de la libido Humeur dépressive Fatigue	/05/2016 /05/2016 /05/2016 /05/2016	Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Hosp.
	29			S MIRENA	/05/2010	14/03/11	Grossesse extra-utérine Hémorragie péritonéale Salpingite Kyste de l'ovaire	15/03/2011 15/03/2011 15/03/2011 15/03/2011	Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli	Hosp.
	25			S MIRENA	05/06/12	11/08/15	Dépression Ménorragie Anxiété Fatigue Poids augmenté Migraine Insomnie Hypertrichose Perte de la libido Alopécie Atteinte de la mémoire Dorsalgie Vision trouble	/06/2012 /06/2012 /06/2012 /06/2012 /06/2012 /06/2012 /03/2013 /03/2013 /03/2013 /03/2013 /03/2013 //2014 //2014	Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Rétabli Rétabli	Hosp.



Cas CRPV	Age	IMC	ATCD	Médicament	Début TT	Fin TT	PT (MedDRA)	Début EI	Evolution	Critère gravité
	42			S MIRENA	12/11/10	15/11/15	Rupture de kyste de l'ovaire Myalgie Perte de la libido Douleur abdominale basse	10/11/2016 10/11/2016 10/11/2016 10/11/2016	Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu	Hosp.
	22	20		S MIRENA	01/01/11	01/10/15	Douleur annexe utérine Ovaires polykystiques Irritabilité Dépression Hémorragie interne	//2011 //2011 //2011 //2011 //2011	Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Hosp.
	41			S MIRENA	12/01/13	23/03/17	Salpingite bactérienne Infection à streptocoque bêta-hémolytique	16/03/2017 16/03/2017	Rétabli Rétabli	Hosp.
	46			S MIRENA	//2007	//2017	Cancer du sein à récepteurs aux oestrogènes positifs	30/01/17	Non rétabli	Hosp.
	26	21	Appendicite Cystite Endométrite Migraine Pyélonéphrite	S MIRENA	20/03/12	24/11/14	Kyste ovarien hémorragique Endométrite	/11/2013 /11/2014	Rétabli Inconnu	Hosp.
	21	19		S MIRENA	17/12/13	21/05/14	Hémorragie utérine Douleur abdominale Hémorragie interne	01/01/2014 01/01/2014 01/01/2014	Inconnu Inconnu Inconnu	Hosp.
		25		S MIRENA	10/01/13	31/05/17	Alopécie diffuse Douleur abdominale Complication associée au dispositif Perte de la libido Dorsalgie		Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli	Hosp.
	23	20		S MIRENA	01/09/10	03/06/13	Adhérences pelviennes Infertilité	//2013 //2015	Rétabli Rétabli	Hosp.
	42	27		S MIRENA	06/03/07		Dépression	//2008	Non rétabli	Hosp.

Cas CRPV	Age	IMC	ATCD	Médicament	Début TT	Fin TT	PT (MedDRA)	Début EI	Evolution	Critère gravité
	43	34		S MIRENA	15/11/00	19/03/09	Perte de la libido Vertige Céphalée Douleur abdominale Dépression Perte de conscience Amnésie Anxiété Perturbations vaginales Poids augmenté	//2010 //2010 //2010 //2010 //2010 //2010 //2010 //2010 //2010 //2010	Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Hosp.
	50	18		S MIRENA	19/12/16	18/05/17	Fatigue Dorsalgie Anxiété Alopécie diffuse Baisse de l'acuité visuelle Poids diminué	/12/2016 /12/2016 /12/2016 /12/2016 /12/2016 //2017	Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Hosp.
	40			S MIRENA	//2007	02/05/17	Idées suicidaires Dépression majeure	//2007 //2007	R. en cours R. en cours	Hosp.
	38	22	Tabac	S MIRENA			Dépression Tentative de suicide Douleur abdominale Perturbations vaginales Fatigue	//2016 /04/2016	Non rétabli Rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Hosp.
	42		Fibromyalgie	S MIRENA		02/05/11	Kyste de l'ovaire Nausée Douleur abdominale Poids augmenté Fatigue	29/09/2005	Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli	Hosp.

Cas CRPV	Age	IMC	ATCD	Médicament	Début TT	Fin TT	PT (MedDRA)	Début EI	Evolution	Critère gravité
	31			S MIRENA	09/09/15		Poids augmenté Dépression Hyperhidrose Hypertrichose Dorsalgie Irritabilité	09/09/2015 09/09/2015 09/09/2015 09/09/2015 09/09/2015 09/09/2015	Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu	Hosp.
	30			S MIRENA	24/03/17	09/05/17	Infection urinaire Trouble pulmonaire	11/05/2017 11/05/2017	Non rétabli Inconnu	Hosp.
	38	24		S MIRENA	30/06/14		Diminution de la libido Alopécie Dépression Douleur abdominale basse Tremblement Vertige Céphalée Irritabilité	30/09/2014 30/09/2014 30/09/2014 30/09/2014 30/09/2014 30/09/2014 30/09/2014 30/09/2014	Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Hosp.
	25			S MIRENA	06/05/16	06/04/17	Fatigue Vertige Salpingite	//2016 //2016 05/04/2017	Non rétabli Non rétabli Inconnu	Hosp.
	28	22	Hypertension gravidique	S MIRENA	16/01/17	23/05/17	Ischémie médullaire	07/05/17	Rétabli	Hosp.
	37			S MIRENA	07/12/16	14/12/16	Perforation utérine	07/12/16	Inconnu	Hosp.
	30			S MIRENA			Poids augmenté Distension abdominale Vision trouble	/10/2016 /10/2016 /10/2016	Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Hosp.
	29	27	Trouble de l'anxiété généralisée	S MIRENA	02/09/13	04/06/15	Hirsutisme Kyste de l'ovaire Poids augmenté	21/05/2015 21/05/2015 21/05/2015	Rétabli Rétabli Rétabli	Hosp.

Cas CRPV	Age	IMC	ATCD	Médicament	Début TT	Fin TT	PT (MedDRA)	Début EI	Evolution	Critère gravité
9	35	28		S MIRENA	/05/2013		Poids augmenté Fatigue Irritabilité Hypertrichose	//2016 //2016 //2016 //2016	Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Hosp.
	32	19	Appendicectomie	S MIRENA	11/08/14		Migraine Asthénie Dépression Diminution de la libido Anxiété Nervosité Kyste de l'ovaire	//2014 //2014 //2014 //2014 //2014 //2014 04/05/2017	Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Rétabli	Hosp.
	43	26		S MIRENA			Infarctus du myocarde Poids augmenté Alopécie diffuse	//2012 //2012 //2012	Inconnu Inconnu Inconnu	Hosp.
	40	28		S MIRENA	27/05/13		Troubles affectifs	/09/2013	Non rétabli	Hosp.
	26			S MIRENA	//2009	24/05/17	Rupture kyste ovaire Adénofibrome du sein Tachycardie Perte de la libido Infection fongique Irritabilité Dorsalgie Asthénie Poids augmenté Migraine avec aura	//2013 //2013 //2014 //2014 //2014 //2014 //2014 //2014 //2014 //2014	Rétabli Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu	Hosp.
	36			S MIRENA	10/11/07	24/04/17	Vertige Asthénie Nausée	01/02/2008 01/02/2008 01/02/2008	Rétabli Rétabli Rétabli	Hosp.



Cas CRPV	Age	IMC	ATCD	Médicament	Début TT	Fin TT	PT (MedDRA)	Début EI	Evolution	Critère gravité
	39		Migraine	S MIRENA	//2010		Adénofibrome du sein Migraine Vertige Distension abdominale Perte de la libido Nausée Somnolence Poids augmenté Douleur abdominale Pertes vaginales Dépression Irritabilité Fatigue Douleur mammaire	/12/2015 /12/2015 /12/2015 /12/2015 /12/2015 /12/2015 /12/2015 /12/2015 /12/2015 /12/2015 /12/2015 /12/2015 /12/2015 /12/2015 /12/2015 /12/2015	R. en cours Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Hosp.
	31			S MIRENA	01/07/05	01/07/15	Kyste du sein Vertige Ecoulement mammaire Prurit vulvovaginal Aménorrhée Amnésie Perte de la libido Prurit	//2005 //2005 //2005 //2005 //2005 //2005 //2005 //2005	Non rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Non rétabli	Hosp.
	26	34	Asthme	S MIRENA	15/12/15	30/05/17	Dépression Irritabilité Perte de la libido Alopécie diffuse Stress	/12/2016 /12/2016 /12/2016 /12/2016 /12/2016	Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli	Hosp.

Cas CRPV	Age	IMC	ATCD	Médicament	Début TT	Fin TT	PT (MedDRA)	Début EI	Evolution	Critère gravité
	29	31	Kyste ovarien	S MIRENA	01/06/08	01/04/12	Poids augmenté Distension abdominale Dépression Anxiété Asthénie Alopécie Douleur mammaire Vomissement Acné Hyperhidrose Pertes vaginales Dorsalgie Lithiase biliaire Kyste de l'ovaire	/08/2008 /08/2008 /08/2008 /08/2008 /08/2008 /08/2008 /08/2008 /08/2008 /08/2008 /08/2008 /08/2008 /08/2008 /08/2008 /08/2008 //2010 //2012	Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu	Hosp.
	41	30		S MIRENA	01/07/10	04/09/14	Acné Cancer du sein	/07/2014 /07/2014	Inconnu R. avec séq.	Hosp.
	45			S MIRENA	01/12/12	01/07/16	Léiomyome utérin Migraine Perte de la libido Irritabilité Arthralgie	//2013 //2013 //2013 //2013 //2013	R. avec séq. Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli	Hosp.
	47			S MIRENA	//2003	/10/2016	Dépression Arthralgie Céphalée Poids augmenté Distension abdominale Fatigue Perte de la libido Alopécie diffuse Masse du sein Hypothyroïdie	//2007 //2007 //2007 //2007 //2007 //2007 //2007 //2007 //2007 /01/2016 /04/2016	R. en cours Rétabli Inconnu Rétabli Inconnu Rétabli Rétabli Inconnu Inconnu Non rétabli Non rétabli	Hosp.

Cas CRPV	Age	IMC	ATCD	Médicament	Début TT	Fin TT	PT (MedDRA)	Début EI	Evolution	Critère gravité
	39	25	Arthrodèse rachis cervical et lombaire Hernie discale cervicale	S MIRENA	/03/2011	/06/2013	Céphalée Dépression Douleur mammaire Poids augmenté Hypothyroïdie	01/04/2011 01/04/2011 01/04/2011 01/04/2011 //2013	Inconnu Inconnu Inconnu R. en cours Rétabli	Hosp.
	32	23		S MIRENA	18/05/99	08/10/10	Dépression Anxiété Masse thyroïdienne Sécheresse vulvovaginale Perte de la libido Asthénie Infection mycotique vulvovaginale	//2001 //2001 /01/2003 //2009 //2009 //2009 //2009	Non rétabli Non rétabli R. avec séq. Rétabli Rétabli Non rétabli Rétabli	Hosp.
	29	27		S MIRENA	//2003	//2015	Epilepsie Trouble du sommeil Dépression Poids augmenté Hypersensibilité Extrémités douloureuses Arthralgie Douleur musculosquelettique du thorax Vision trouble Douleur abdominale Douleur mammaire Vulvite Diminution de la libido Dorsalgie Acné Alopécie diffuse Anxiété Dermatite psoriasiforme	//2004 //2004 //2004 //2004 //2004 //2004 //2004 //2004 //2004 //2004 //2004 //2004 //2004 //2004 //2004 //2004 //2004 //2004	Rétabli Inconnu R. en cours Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu R. en cours	Hosp.

Cas CRPV	Age	IMC	ATCD	Médicament	Début TT	Fin TT	PT (MedDRA)	Début EI	Evolution	Critère gravité
	38			S MIRENA S MIRENA	//2005 //2013	//2010 //2016	Douleur abdominale Alopécie diffuse Pleurs Anxiété Extrasystoles Poids augmenté Amnésie Tendinite Infection des voies urinaires Asthénie Kyste rénal Protrusion du disque intervertébral Intolérance au fructose Rupture d'un tendon	//2013 //2013 //2013 //2013 //2013 //2013 //2013 //2013 //2013 //2013 //2013 //2013 //2013 //2016	Rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Hosp.
	47	32	Asthme allergique Fausse couche	S MIRENA	/08/2007	22/05/17	Adénofibrome du sein Hyperventilation Tachycardie Douleur osseuse Myalgie Gêne tendineuse Arthralgie Vision trouble Poids augmenté Hypertrichose Paresthésie Fatigue Altération couleur cutanée Acné Douleur mammaire Vertige Agression Attaque de panique	/11/2012 //2013 //2013 //2013 //2013 //2013 //2013 //2013 //2013 //2013 //2013 //2013 //2013 //2013 //2013 //2013 //2013 //2013 //2013	R. avec séq. Inconnu Inconnu R. en cours R. en cours R. en cours R. en cours Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu R. en cours Inconnu Inconnu Inconnu R. en cours R. en cours Inconnu Inconnu Inconnu	Hosp.



Cas CRPV	Age	IMC	ATCD	Médicament	Début TT	Fin TT	PT (MedDRA)	Début EI	Evolution	Critère gravité
1	29			S MIRENA	15/01/14	02/05/14	Perforation utérine Anxiété Trouble de l'adaptation avec humeur dépressive	/02/2014 /02/2014 /02/2014	Rétabli Rétabli Rétabli	Hosp.
	49	19		S MIRENA	20/08/14		Hémorragie utérine Fatigue Diminution de la libido Douleur abdominale Infection fongique Kyste de l'ovaire Insomnie Arthralgie	/08/2014 /08/2014 /08/2014 /08/2014 /08/2014 /08/2014 /08/2014 /08/2014	Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Hosp.
	30	27		S MIRENA	01/04/12	19/04/16	Kystectomie ovarienne Douleur Perte de la libido Irritabilité Poids augmenté Migraine Kyste de l'ovaire Humeur dépressive Vertige Stress Bouffée de chaleur Sensation d'état anormal Anxiété Fatigue	19/04/2016	Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli	Hosp.
	39			S MIRENA	01/03/14		Poids augmenté Perte de la libido Migraine Humeur dépressive	/09/2014 /09/2014 /09/2014 /09/2014	R. en cours Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Hosp.

Cas CRPV	Age	IMC	ATCD	Médicament	Début TT	Fin TT	PT (MedDRA)	Début EI	Evolution	Critère gravité
	27			S MIRENA	01/09/16		Infection Perte de la libido Trouble de la personnalité Migraine Défauts visuels Douleur pelvienne	01/09/2016 01/09/2016 01/09/2016 01/09/2016 01/09/2016 01/09/2016	Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Hosp.
	50	24	Règles irrégulières	S MIRENA	01/04/16		Dépression Trouble panique Anxiété	/05/2016 /05/2016 /05/2016	Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Hosp.
	37			S MIRENA	04/11/12		Paresthésie orale Trouble de l'oeil Fatigue		Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Hosp.







Cas CRPV	Age	IMC	ATCD	Médicament	Début TT	Fin TT	PT (MedDRA)	Début EI	Evolution	Critère gravité
	32	22	Fausse couche	S MIRENA	17/03/17	04/05/17	Douleur pelvienne Déplacement de dispositif	17/03/2017 /05/2017	Rétabli Rétabli	Hosp.
		29		S MIRENA	08/04/14	31/05/17	Dorsalgie Acouphène Migraine Paresthésie orale Nausée Douleur thoracique Palpitations Hypertension Insomnie Fatigue Défauts visuels Dépression Colère Pensées négatives Vertige Douleur abdominale basse		Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu	Hosp.
	33	29	Facteur V Leiden IVG	S MIRENA	08/03/16	19/06/17	Trouble de la vésicule biliaire Poids augmenté Distension abdominale Dorsalgie Irritabilité Névrose de type conversion Dépression Douleur mammaire Asthénie	/06/2016 /03/2017 /03/2017 /03/2017 /03/2017 /03/2017 /03/2017 /03/2017 /03/2017	Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu	Hosp.
	46			S MIRENA	/05/2012	/04/2017	Cancer du sein	17/04/17	Non rétabli	Hosp.
	40	19		S MIRENA	14/10/11	21/11/15	Cancer du sein	/10/2015	Rétabli	Hosp.



Cas CRPV	Age	IMC	ATCD	Médicament	Début TT	Fin TT	PT (MedDRA)	Début EI	Evolution	Critère gravité
	19	31		S MIRENA	01/01/03	16/05/17	Dépression Tentative de suicide Poids augmenté Migraine Masse du sein Amnésie Irritabilité Douleur abdominale Fatigue	/06/2003 /06/2003 /06/2003 /06/2003 /06/2003 /06/2003 /06/2003 /06/2003 /06/2003	Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu	Hosp.
	31			S MIRENA			Salpingite	25/02/17	Rétabli	Hosp.
	37	19	Varice	S MIRENA			Thrombophlébite	24/06/17	R. en cours	Hosp.
	35			S MIRENA	08/02/17	05/07/17	Asthénie Vertige	27/05/2017 27/05/2017	Non rétabli Non rétabli	Hosp.
	45	23		S MIRENA	12/01/10		Dépression	19/05/11	Rétabli	Hosp.
	21	19	Règles abondantes Syndrome préménstruel	S MIRENA	12/07/10	18/05/16	Aménorrhée Fatigue Perte de la libido Vertige Alopécie Myalgie Poids diminué Dépression	27/07/2010 11/10/2010 11/10/2010 11/10/2010 11/10/2010 11/10/2010 11/10/2010 11/10/2010	Inconnu Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Hosp.
	28			S MIRENA	/04/2014	/04/2016	Douleur abdominale Diminution de la libido Dermatite acnéiforme Déplacement de dispositif Abcès utérin Masse du sein	//2014 /05/2014 /05/2014 /04/2016 /04/2016	Rétabli Rétabli R. en cours Rétabli Rétabli Inconnu	Hosp.
	34			S MIRENA	20/04/17	06/07/17	Méningiome	30/06/17	Inconnu	Hosp.

Cas CRPV	Age	IMC	ATCD	Médicament	Début TT	Fin TT	PT (MedDRA)	Début EI	Evolution	Critère gravité
	48	28		S MIRENA	05/12/13	11/05/17	Dépression Agoraphobie Attaque de panique Anxiété		R. en cours R. en cours R. en cours R. en cours	Hosp.
	30			S MIRENA	24/08/15	19/10/15	Douleur abdominale Extravasation au site de l'implant Contractions utérines anormales	/10/2015 /10/2015 /10/2015	Inconnu Inconnu Inconnu	Hosp.
	30	26		S MIRENA	04/01/11	15/03/16	Pression intracrânienne augmentée Oedème papillaire Poids augmenté Dépression Douleur dans l'annexe utérine Arthralgie Myalgie Extrémités douloureuses Hypertrichose Fatigue Trouble de la libido Diabète Métabolisme	04/01/2011 04/01/2011 04/01/2011 04/01/2011 04/01/2011 04/01/2011 04/01/2011 04/01/2011 04/01/2011 04/01/2011 04/01/2011 04/01/2011 04/01/2011	Rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Rétabli Non rétabli	Hosp.



Cas CRPV	Age	IMC	ATCD	Médicament	Début TT	Fin TT	PT (MedDRA)	Début EI	Evolution	Critère gravité
	31	23	Accouchement	S MIRENA	05/12/13	22/06/17	Fibromyalgie Kyste de l'ovaire Fatigue Myalgie Alopécie diffuse Hypertrichose Distension abdominale Anxiété Tachycardie Céphalée Poids augmenté Acné Pertes vaginales Anxiété	/07/2015 /07/2015 /07/2015 /07/2015 /07/2015 /07/2015 /07/2015 /07/2015 /07/2015 /07/2015 /07/2015 /07/2015 /07/2015 /07/2015 /07/2015	Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli Non rétabli	Hosp.
	33	22		S MIRENA	/06/2016	21/06/17	Grossesse extra-utérine	20/06/17	R. avec séq.	Hosp.
	32			S MIRENA	01/09/07	01/11/11	Perforation utérine	/11/2011	R. avec séq.	Hosp.
	47	24	Cancer du sein	S MIRENA	01/12/12	31/03/14	Cancer du sein	/03/2014	Rétabli	Hosp.
	54	20		S MIRENA	01/07/12	01/12/15	Migraine Nausée Asthénie Méningiome	01/07/2012 01/07/2012 01/07/2012 //2015	Non rétabli Non rétabli Non rétabli R. avec séq.	Hosp.
	33	25		S MIRENA	01/10/14	20/12/16	Douleur utérine Complication de retrait de dispositif	//2016 //2016	Rétabli Rétabli	Hosp.
	27			S MIRENA	02/09/11	20/02/13	Abcès sous-cutané	/09/2012	Rétabli	Hosp.





#### **Annexe 4**

Liste des cas graves Jaydess ® (hors autre situation médicale) -  
Notification avant le 15/05/2017- Classés par SOC

Cas CRPV	Age	IMC	ATCD	Médicaments	Durée TT	PT (MedDRA)	Evolution	SOC
	24		Grossesse normale IVG	S JAYDESS		Inefficacité médicamenteuse Grossesse extra-utérine rompue	Guérison Guérison	Preg
	26		Tabac	S JAYDESS	7 mois	Dispositif inefficace Grossesse extra-utérine	Guérison avec séquelle Guérison avec séquelle	Preg
	26			S JAYDESS		Grossesse extra-utérine	Guérison	Preg
	25			S JAYDESS	7 mois	Grossesse extra-utérine	Guérison	Preg
	38	24		S JAYDESS	2 mois	Grossesse extra-utérine rompue Inefficacité médicamenteuse	Guérison avec séquelle Guérison avec séquelle	Preg Genrl
	41			S JAYDESS	9 mois	Thrombose de veine ovarienne	Guérison en cours	Repro
	35			S JAYDESS		Douleur pelvienne Grossesse extra-utérine rompue Hémorragie péritonéale	Guérison Guérison avec séquelle Guérison	Repro Preg Gastr
	41	24		S JAYDESS		Angioedème	Guérison	Skin

## **Annexe 5**

Liste des cas graves Jaydess® (hors autre situation médicale) -  
Notification après le 15/05/2017- Classés par critères de gravité

Liste cas graves Jaydess® (hors autre situation médicale) - Notification après le 15/05/2017- Classés par critère de gravité 1

Cas CRPV	Age	IMC	ATCD	Médicament	Début TT	Fin TT	PT (MedDRA)	Début EI	Evolution	Critère gravité
	31	19	Dépression	S JAYDESS	10/10/15	15/05/17	Vertige Hypotension Attaque de panique Fatigue Irritabilité Distension abdominale Dépression Expulsion du dispositif	10/10/2015 10/10/2015 10/10/2015 10/10/2015 10/10/2015 10/10/2015 10/10/2015 15/05/2017	Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli Rétabli R. en cours Rétabli	Hosp.
	32	21		S JAYDESS	13/10/15	10/06/17	Grossesse extra-utérine Hématosalpynx	/06/2017 20/06/2017	Rétabli Rétabli	Hosp.

## **Annexe 6**

Liste et analyse des signaux issus de la détection automatisée des signaux pour les DIU au lévonorgestrel (données BNPV 01/01/2000-01/01/2017)

## Annexe 6 - Liste et analyse signaux -DIU

IDX	PT_NAME_FR	COU	STATUT DE L'EI	STATUT DU SIGNAL	COMMENTAIRES
325	Perforation utérine	46	Listé en 4.4	Signal potentiel clos	
906	Acné	38	Listé en 4.8	Signal potentiel en suivi	
1172	Grossesse extra-utérine	20	Liste en 4.4 et 4.8	Signal confirmé avec proposition de mesures	listé également en 4.6 : "En cas de grossesse sous MIRENA et comme pour tout DIU, une grossesse extra-utérine doit être exclue. En cas de grossesse intra-utérine débutant sous MIRENA, il est recommandé de retirer le système car le maintien en place de tout contraceptif intra-utérin peut augmenter le risque d'avortement et de travail prématuré..." ; 4.8 : "Si une femme développe une grossesse avec MIRENA in situ, le risque relatif de survenue d'une grossesse extra-utérine est augmenté."
1373	Grossesse sur dispositif contraceptif	17	Liste en 4.4 et 4.8	Signal confirmé avec proposition de mesures	listé également en 4.6 : "En cas de grossesse sous MIRENA et comme pour tout DIU, une grossesse extra-utérine doit être exclue. En cas de grossesse intra-utérine débutant sous MIRENA, il est recommandé de retirer le système car le maintien en place de tout contraceptif intra-utérin peut augmenter le risque d'avortement et de travail prématuré..." ; 4.8 : "Si une femme développe une grossesse avec MIRENA in situ, le risque relatif de survenue d'une grossesse extra-utérine est augmenté."
1445	Déplacement de dispositif	16	Listé en 4.4	Signal potentiel clos	
2887	Poids augmenté	23	Listé en 4.8	Signal potentiel en suivi	

## Annexe 6 - Liste et analyse signaux -DIU

IDX	PT_NAME_FR	COU	STATUT DE L'EI	STATUT DU SIGNAL	COMMENTAIRES
3020	Grossesse	12	Liste en 4.4 et 4.8	Signal confirmé avec proposition de mesures	listé également en 4.6 : "En cas de grossesse sous MIRENA et comme pour tout DIU, une grossesse extra-utérine doit être exclue. En cas de grossesse intra-utérine débutant sous MIRENA, il est recommandé de retirer le système car le maintien en place de tout contraceptif intra-utérin peut augmenter le risque d'avortement et de travail prématuré..." ; 4.8 : "Si une femme développe une grossesse avec MIRENA in situ, le risque relatif de survenue d'une grossesse extra-utérine est augmenté."
3188	Alopécie	23	Listé en 4.8	Signal potentiel en suivi	
4871	Dépression	17	Listé en 4.8	Signal potentiel en suivi	
5525	Inefficacité médicamenteuse	22	Liste en 4.4 et 4.8	Signal confirmé avec proposition de mesures	
5753	Migraine	10	Liste en 4.4 et 4.8	Signal confirmé avec proposition de mesures	
7143	Accident ischémique cérébral	13	Listé en 4.4	Signal potentiel clos	4.4: "Le retrait du DIU (dispositif intra-utérin) devra être envisagé : en cas de survenue ou aggravation de migraine, migraine ophtalmique avec perte de vision asymétrique, ou autre symptôme évoquant une ischémie cérébrale transitoire...."
7161	Douleur pelvienne	6	Liste en 4.4 et 4.8	Signal confirmé avec proposition de mesures	
7892	Douleur mammaire	7	Listé en 4.8	Signal potentiel en suivi	
8131	Céphalée	26	Liste en 4.4 et 4.8	Signal confirmé avec propos	4.4 : "Le retrait du DIU (dispositif intra-utérin) devra être envisagé ... en cas de survenue ou de récurrence de céphalée exceptionnellement sévère..."
8758	Hirsutisme	5	Listé en 4.8	Signal potentiel en suivi	

## Annexe 6 - Liste et analyse signaux -DIU

IDX	PT_NAME_FR	COU	STATUT DE L'EI	STATUT DU SIGNAL	COMMENTAIRES
8833	Expulsion du dispositif	4	Liste en 4.4 et 4.8	Signal confirmé avec proposition de mesures	
9424	Embolie pulmonaire	15	Listé en 4.4	Signal potentiel clos	4.4: "Le retrait du DIU (dispositif intra-utérin) devra être envisagé : en cas de survenue d'évènement thromboembolique veineux ....Les données épidémiologiques disponibles ne montrent pas d'augmentation du risque de thrombose veineuse associée à l'utilisation de MIRENA par rapport aux femmes n'utilisant pas de contraception hormonale."
11352	Perte de la libido	4	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		4.8 : "diminution de la libido" listé ; le signal est donc évalué au regard du RCP comme "potentiel en cours de suivi"
11378	Erythème noueux	6	Non listé		
12868	Fatigue	10	Non listé		asthénie n'est pas listé non plus, aussi incroyable que cela paraisse. La fatigue ou la somnolence peuvent être considérées comme des effets pharmacologiques des progestatifs



## Annexe 6 - Liste et analyse signaux -DIU

IDX	PT_NAME_FR	COU	STATUT DE L'EI	STATUT DU SIGNAL	COMMENTAIRES
12955	Complication de retrait de dispositif	3	Liste en 4.4 et 4.8	Signal confirmé avec propos	L'insertion et le retrait peuvent provoquer des douleurs et des saignements ; sur grossesse sur dispositif "Le retrait de MIRENA ou l'exploration de l'utérus peuvent provoquer un avortement" ; "Les effets indésirables suivants ont été rapportés en lien avec l'insertion ou le retrait de MIRENA : douleurs, saignements, réaction vasovagale avec vertiges ou syncope. La pose ou le retrait de MIRENA peut provoquer également une crise convulsive chez les patientes épileptiques." A VOIR : TYPE DE COMPLICATIONS RAPPORTEES ; PB : PAR DEFINITION, CES EFFETS NE PEUVENT ETRE RAPPORTE QU'AVEC LES DISPOSITIFS IMPLANTABLES, DONC IL Y AURA TOUJOURS DISPROPORTIONNALITE QUI N'EST D'AILLEURS PAS LE BON INDICATEUR POUR LES EFFETS SPECIFIQUES IDENTIFIES
14617	Dorsalgie	9	Listé en 4.8	Signal potentiel en suivi	4.8 : Douleurs dorsales
15370	Métrorragie	5	Listé en 4.8	Signal potentiel en suivi	4.8 : "Pendant les 90 premiers jours après l'insertion de MIRENA, des saignements prolongés et des saignements irréguliers apparaissent respectivement chez 22 % et 67 % des utilisatrices ; ces taux diminuent pour atteindre 3 % et 19 % respectivement, à la fin de la première année."
15646	Séborrhée	3	Non listé		Mais acné l'est : voir les cas
17123	Hémorragie utérine	3	Terme approchant listé (préciser dans commenta		listé en 4.8 comme effets indésirables : saignements, spotting ; listé comme complication du retrait : saignements utérins. A VOIR : CARACTERISTIQUES DES CAS RAPPORTES

## Annexe 6 - Liste et analyse signaux -DIU

IDX	PT_NAME_FR	COU	STATUT DE L'EI	STATUT DU SIGNAL	COMMENTAIRES
17128	Aménorrhée	4	Listé en 4.4 et 4.8	Signal confirmé avec propos	4.4 : "Une oligoménorrhée ou une aménorrhée ont été rapportées chez respectivement 57% et 16% des utilisatrices après un an d'utilisation. Si les règles ne surviennent pas dans les 6 semaines suivant les règles précédentes, l'éventualité d'une grossesse doit être envisagée et écartée. Devant la persistance d'une aménorrhée, la répétition du test de grossesse n'est justifiée que si d'autres signes de grossesse sont présents."
17129	Hypertrichose	4	Terme approchant listé (préciser dans commenta		4.8 : "hirsutisme" ; LES DEUX SYMPTOMES/MALADIES CORRESPONDENT CEPENDANT A DES ENTITES DIFFERENTES, VOIR CAS
18272	Ménométrorragie	3	Listé en 4.8	Signal potentiel en suivi	
19359	Urticaire chronique	3	Terme approchant listé (préciser dans commenta		4.8 : "urticaire" listé dans les affections du système immunitaire avec les oedèmes de Quincke" mais ne concernant pas a priori d'urticaire chronique"
21087	Humeur modifiée	3	Terme approchant listé (préciser dans commenta		4.8 : "Humeur dépressive/ Dépression"
21277	Irritabilité	5	Terme approchant listé (préciser dans commenta		4.8 : Nervosité
22974	Thrombose veineuse profonde	7	Listé en 4.4	Signal potentiel clos	4.4: "Le retrait du DIU (dispositif intra-utérin) devra être envisagé : en cas de survenue d'évènement thromboembolique veineux ....Les données épidémiologiques disponibles ne montrent pas d'augmentation du risque de thrombose veineuse associée à l'utilisation de MIRENA par rapport aux femmes n'utilisant pas de contraception hormonale."

## Annexe 6 - Liste et analyse signaux -DIU

IDX	PT_NAME_FR	COU	STATUT DE L'EI	STATUT DU SIGNAL	COMMENTAIRES
23736	Grossesse extra-utérine rompue	2	Liste en 4.4 et 4.8	Signal confirmé avec propos	listé également en 4.6 : "En cas de grossesse sous MIRENA et comme pour tout DIU, une grossesse extra-utérine doit être exclue. En cas de grossesse intra-utérine débutant sous MIRENA, il est recommandé de retirer le système car le maintien en place de tout contraceptif intra-utérin peut augmenter le risque d'avortement et de travail prématuré..." ; 4.8 : "Si une femme développe une grossesse avec MIRENA in situ, le risque relatif de survenue d'une grossesse extra-utérine est augmenté."
23737	Menstruation normale	2			DIFFICILE DE CONSIDERER CA COMME UN EFFET INDESIRABLE : VOIR CAS (COMMENTAIRE : 2 CAS EST HABITUELLEMENT INSUFFISANT POUR CONSIDERER UN SIGNAL EN TERMES DE DISPROPORTIONNALITE)
23747	Anxiété	6	Terme approchant li	Signal en cours de traitemen	4.8 "Nervosité" / voir cas
24298	Complication liée à la pose d'un dispositif	2	Liste en 4.4 et 4.8		terme vague, voir cas (2 seulement)
24466	Humeur dépressive	3	Listé en 4.8		4.8 : "Humeur dépressive/ Dépression"
24627	Dispositif inefficace	2	Liste en 4.4 et 4.8	Signal confirmé avec propos	voir plus haut (ligne 11) signal "inefficacité médicamenteuse"

Annexe 6 - Liste et analyse signaux -DIU

IDX	PT_NAME_FR	COU	STATUT DE L'EI	STATUT DU SIGNAL	COMMENTAIRES
25247	Thrombose veineuse cérébrale	4	Terme approchant li	Signal potentiel en suivi	4.4: "Le retrait du DIU (dispositif intra-utérin) devra être envisagé : en cas de survenue d'évènement thromboembolique veineux ....Les données épidémiologiques disponibles ne montrent pas d'augmentation du risque de thrombose veineuse associée à l'utilisation de MIRENA par rapport aux femmes n'utilisant pas de contraception hormonale."
25478	Avortement provoqué	3	Listé dans une autre	Signal confirmé avec propos	A rapprocher de "Grossesse sur dispositif contraceptif "ligne 5 et inefficacité médicamenteuse" ligne 11
25510	Léiomyome utérin	2	Terme approchant listé (préciser dans commenta		4.4 :Dans l'indication ménorragies :...Avant la mise en place de MIRENA, un examen gynécologique et une exploration diagnostique des ménorragies doivent être envisagés afin d'éliminer toute cause organique non décelée auparavant qui pourrait être masquée par les saignements irréguliers survenant durant les premiers mois."
26542	Alopécie androgénétique	2	Terme approchant listé (préciser dans commenta		4.8 "Alopécie" sans précision
27006	Agoraphobie	2	Non listé		à rapprocher de 4.8 : "Humeur dépressive/ Dépression" ?
27124	Accident ischémique tran	4	Listé en 4.4		4.4: "Le retrait du DIU (dispositif intra-utérin) devra être envisagé : en cas de survenue ou de récurrence de pathologie artérielle sévère telle qu'un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde

## Annexe 6 - Liste et analyse signaux -DIU

IDX	PT_NAME_FR	COU	STATUT DE L'EI	STATUT DU SIGNAL	COMMENTAIRES
27489	Arrêt de la lactation	2	Non listé		4.6 : "...Les méthodes uniquement progestatives ne semblent pas avoir d'impact sur la quantité ni sur la qualité du lait maternel.Par conséquent, MIRENA peut être utilisé en cas d'allaitement"
28289	Affection aggravée	9	Non listé	sans objet (terme MedDRA inexploitable seul)	terme MedDRA toujours associé à un autre terme, ne peut être analysé seul
28548	Réponse thérapeutique diminuée	4	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)		
28656	Sécheresse oculaire	3	Non listé		voir cas (mais nb =3)
28747	Carcinome du col de l'utérus	2	Non listé		voir cas (mais nb =2)
29060	Avortement	3	Listé dans une autre rubrique (préciser dans commentaires)	Signal confirmé avec propos	4.6 "...En cas de grossesse intra-utérine débutant sous MIRENA, il est recommandé de retirer le système car le maintien en place de tout contraceptif intra-utérin peut augmenter le risque d'avortement et de travail prématuré. ..."
29983	Diminution de la libido	3	Listé en 4.8	Signal potentiel en suivi	
30779	Arthralgie	9	Non listé		voir cas

Annexe 6 - Liste et analyse signaux -DIU

IDX	PT_NAME_FR	COU	STATUT DE L'EI	STATUT DU SIGNAL	COMMENTAIRES
31096	Grossesse avec contracep	2	Liste en 4.4 et 4.8	Signal confirmé avec propos	listé également en 4.6 : "En cas de grossesse sous MIRENA et comme pour tout DIU, une grossesse extra-utérine doit être exclue. En cas de grossesse intra-utérine débutant sous MIRENA, il est recommandé de retirer le système car le maintien en place de tout contraceptif intra-utérin peut augmenter le risque d'avortement et de travail prématuré..." ; 4.8 : "Si une femme développe une grossesse avec MIRENA in situ, le risque relatif de survenue d'une grossesse extra-utérine est augmenté."
31377	Chloasma	2	Listé en 4.8	Signal potentiel en suivi	
31378	Stress	2	Non listé	Signal déjà en cours de traitement (PRAC ?)	a rapprocher de "nervosité" ?
31514	Syndrome du canal carpié	2	Non listé		voir cas (mais nb =2)
31668	Phlébite	4	Listé en 4.4	Signal potentiel clos	4.4: "Le retrait du DIU (dispositif intra-utérin) devra être envisagé : en cas de survenue d'évènement thromboembolique veineux ....Les données épidémiologiques disponibles ne montrent pas d'augmentation du risque de thrombose veineuse associée à l'utilisation de MIRENA par rapport aux femmes n'utilisant pas de contraception hormonale."

## Annexe 6 - Liste et analyse signaux -DIU

IDX	PT_NAME_FR	COU	STATUT DE L'EI	STATUT DU SIGNAL	COMMENTAIRES
32729	Grossesse non programm	2	Liste en 4.4 et 4.8	Signal confirmé avec proposition de mesures	listé également en 4.6 : "En cas de grossesse sous MIRENA et comme pour tout DIU, une grossesse extra-utérine doit être exclue. En cas de grossesse intra-utérine débutant sous MIRENA, il est recommandé de retirer le système car le maintien en place de tout contraceptif intra-utérin peut augmenter le risque d'avortement et de travail prématuré..." ; 4.8 : "Si une femme développe une grossesse avec MIRENA in situ, le risque relatif de survenue d'une grossesse extra-utérine est augmenté."
32860	Kyste de l'ovaire	2	Liste en 4.4 et 4.8	Signal potentiel clos	4.4 : "Follicules e grande taille : " ... "Les follicules de grande taille ne peuvent être distingués cliniquement des kystes ovariens. Des cas de kystes ovariens ont été rapportés comme effet indésirable chez environ 7% des utilisatrices. La plupart des follicules sont asymptomatiques mais certains peuvent s'accompagner de douleurs pelviennes ou de dyspareunie. Dans la majorité des cas, les kystes ovariens disparaissent spontanément au bout de 2 ou 3 mois. Dans le cas contraire, une surveillance échographique continue ainsi que d'autres mesures thérapeutiques ou diagnostiques sont recommandées. Une intervention chirurgicale est rarement nécessaire."
35166	Alopécie diffuse	3	Terme approchant li	Signal potentiel en suivi	4.8 "Alopécie" sans précision

## Annexe 6 - Liste et analyse signaux -DIU

IDX	PT_NAME_FR	COU	STATUT DE L'EI	STATUT DU SIGNAL	COMMENTAIRES
43080	Métrorragies fonctionnell	2	Terme approchant li	Signal confirmé avec proposition de mesures	4.8 : "Pendant les 90 premiers jours après l'insertion de MIRENA, des saignements prolongés et des saignements irréguliers apparaissent respectivement chez 22 % et 67 % des utilisatrices ; ces taux diminuent pour atteindre 3 % et 19 % respectivement, à la fin de la première année."
44285	Distension abdominale	3	Listé en 4.8	Signal potentiel en suivi	
48293	Asthénie	10	Non listé		voir cas, voir EI associés
51337	Gonflement périphérique	2	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)	Signal potentiel en suivi	4.8 : "Œdème" sans précision
53569	Psoriasis	3	Non listé		voir cas (mais nb =3)
53617	Dépression majeure	2	Listé en 4.8	Signal potentiel en suivi	4.8 : "Dépression /humeur dépressive", mais sans le qualificatif "majeure"
55950	Sueurs nocturnes	2	Non listé		voir cas (mais nb =2)
57450	Troubles affectifs	2	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)	Signal déjà en cours de traitement (PRAC ?)	4.8 : "Dépression /humeur dépressive"
57825	Pression intracrânienne au	2	Non listé	Signal déjà en cours de traitement (PRAC ?)	voir cas (mais nb =2)
61803	Avortement spontané	2	Listé dans une autre rubrique (préciser dans commentaires)	Signal confirmé avec proposition de mesures	4.6 "...En cas de grossesse intra-utérine débutant sous MIRENA, il est recommandé de retirer le système car le maintien en place de tout contraceptif intra-utérin peut augmenter le risque d'avortement et de travail prématuré. ..."



**Annexe 7. Liste des dispositifs intra-utérins au Cuivre disponibles sur la période d'étude EGB en France (période d'inclusion 2010-2014)**

Nom commercial	Surface en cuivre
GYNELLE 375	
MONA LISA Cu 375	
MULTI LOAD Cu 375	375 mm <sup>2</sup>
ANCORA 375 Cu	
SETHYGYN 375 Cu	
7 MED 380 UT	
7 MED 380 TT	
7 MED 380 NT	
MONA LISA CuT 380	
MONA LISA NT Cu380A	380 mm <sup>2</sup>
GYNEAS T380	
NOVAPLUS T380	
COPPER T380A	
GYNE T 380	
SETHYGYN 380	
GYNE T 200	200 mm <sup>2</sup>

- DIU au cuivre : code LPP 1158536, 1158536, 1135890, 1173062, 1187615, 1106752, 1121125, 1171407, 1132519, 111760, 1167363, 1152960, 1101938, 1134760, 1128370, 1122283, 1103848, 1120217, 1132531, 1146770, 1125749.