

RAPPORT du 04/07/2018

Enquête officielle (3^{ème} présentation)

LEVOTHYROX®
levothyroxine
Laboratoire Merck

Présenté en Comité technique de pharmacovigilance le 6 juillet 2018

Date d'ouverture du Suivi national/Enquête/Point	1^{er} mars 2017
CRPV rapporteur	RENNES
Nom de l'expert rapporteur	
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV)	
CRPV Relecteur	LILLE
Nom de l'expert relecteur	
Nom du ou des laboratoires/Date d'envoi au(x) laboratoire(s)	Merck
Date de la dernière présentation en CTPV	30/01/2018

TABLE DES MATIERES

Introduction	6
1- Objectif du présent rapport.....	7
2- Méthodes	7
2.1 Données du laboratoire.....	7
2.2 Données de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV).....	8
2.3 Méthodologie d'analyse des cas	8
3- Résultats	9
3.1 Chiffres de vente-Données d'exposition	9
3.2 Données de pharmacovigilance	10
3.2.1 Cas notifiés au laboratoire.....	10
3.2.2 Cas notifiés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance	13
3.3 Données de la littérature.....	23
4- Discussion des résultats.....	23
5- Conclusions et propositions du CRPV	24

ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et produits de santé
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
EI : Effet Indésirable
HAS : Haute Autorité de Santé
HLT : High Level Term
LEVOTHYROX® AF : LEVOTHYROX® Ancienne Formule
LEVOTHYROX® NF : LEVOTHYROX® Nouvelle Formule
LT4 : Lévothyroxine
MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PT : Preferred Term
PSUR : Periodic Safety Update Report
SMR : Service Médical Rendu
SMQ : Standardised MedDRA Query
SOC : System Organ Class ou classe organe
TSH : Thyroid Stimulating Hormone ou Thyrotropine

Signification des Classes-organes (SOC)

Blood Affections hématologiques et du système lymphatique
Card Affections cardiaques
Ear Affections de l'oreille et du labyrinthe
Endo Affections endocriniennes
Eye Affections oculaires
Gastr Affections gastro-intestinales
Genrl Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Immun Affections du système immunitaire
Infec Infections et infestations

Inj&P	Lésions, intoxications et complications d'interventions
Inv	Investigations
Metab	Troubles du métabolisme et de la nutrition
Musc	Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif
Nerv	Affections du système nerveux
Preg	Affections gravidiques, puerpérales et périnatales
Prod	Problèmes de produit
Psych	Affections psychiatriques
Renal	Affections du rein et des voies urinaires
Repro	Affections des organes de reproduction et du sein
Resp	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Skin	Affections de la peau et du tissu sous-cutané
SocCi	Caractéristiques socio-environnementales
Surg	Actes médicaux et chirurgicaux
Vasc	Affections vasculaires

RESUME

Introduction

En mars 2017, la nouvelle formule (NF) du LEVOTHYROX®, dont le lactose a été remplacé par du mannitol et de l'acide citrique, a été mise à disposition en France. Une enquête de pharmacovigilance a été ouverte en mars 2017 pour surveiller le profil de sécurité lié au changement de formule entre LEVOTHYROX® ancienne (AF) et NF, en particulier les potentielles perturbations de l'équilibre thyroïdien. Les signalements réalisés en masse par les patients sur le portail du ministère de la santé à partir d'Août 2017 ont élargi l'objectif initial de l'étude et ont conduit à analyser l'ensemble des effets indésirables (EI) rapportés. Deux rapports d'enquête ont été présentés en comité technique de pharmacovigilance (CTPV), le 10/10/2017 et le 30/01/2018 respectivement. L'analyse des données montrait un profil clinique d'effets indésirables rapportés avec LEVOTHYROX® NF semblable à celui de LEVOTHYROX® AF, mais avec une fréquence de signalement totalement inattendue. Elle confirmait la survenue possible de déséquilibre thyroïdien, pour un nombre restreint de patients, au changement de LEVOTHYROX® AF vers NF. Elle confirmait également la présence de signes cliniques identiques et aspécifiques chez les patients avec des TSH normales ou en hypo-ou en hyperthyroïdie confirmée par des valeurs de TSH, sans qu'aucun facteur explicatif ne puisse être avancé. L'objectif de ce 3^{ème} rapport d'enquête est d'identifier d'éventuels nouveaux signaux par l'analyse des nouveaux cas présents dans les bases de pharmacovigilance depuis le 2^{ème} rapport.

Méthodes

Les données issues des bases de données du laboratoire Merck sur la période du 01/12/2017 au 15/04/2018 et les données de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) sur la période du 01/12/2017 au 17/04/2018 ont été analysées. Les cas de décès et les cas marquants transmis au CTPV ont été pris en compte jusqu'au 15/06/2018. Les données ont été analysées de manière globale, afin de comparer le profil des EI observés avec celui des deux enquêtes précédentes. Une analyse individuelle des cas de la BNPV a été réalisée sur les cas comportant les critères de gravité suivants : « hospitalisation », « incapacité », « mise en jeu du pronostic vital », « décès » et « anomalies congénitales ». Un focus a également été réalisé sur les cas d'exposition pendant la grossesse, les cas pédiatriques et les cas d'idéation suicidaire. Les résultats des détections automatisées du signal ont été pris en compte dans l'analyse (DAS en date du 02.01.2018 et du 03.04.2018).

Principaux résultats et discussion

Au total, 2 760 cas (correspondant à 33 234 EI) ont été extraits de la base du laboratoire et 14 101 cas (correspondant à 79 360 EI) de la BNPV. Considérant l'intégralité de la période d'enquête, le pourcentage de patients signalant des EI avec LEVOTHYROX® NF est estimé à 1,43%. La sous-notification des EI, souvent évoquée dans les enquêtes de pharmacovigilance comme une limite à l'interprétation des données, doit être, pour cette enquête particulière, considérée comme beaucoup moins importante que d'habitude.

Bien que les observations soient, comme dans les enquêtes précédentes, peu documentées, les données du laboratoire ne permettent pas de mettre en évidence de nouveaux EI et des différents documents fournis, le laboratoire conclut à l'absence de nouveaux signaux.

Malgré l'apport de 14 101 observations supplémentaires dans ce nouveau rapport d'enquête, l'analyse globale de ces données est complètement superposable aux analyses des enquêtes 1 et 2. Une diminution très importante du nombre de signalements s'est amorcée depuis octobre 2017 et confirmée à distance, peut-être expliquée par la mise à disposition des alternatives thérapeutiques. Le pic de survenue des premiers symptômes en juin-juillet 2017 est confirmé de manière franche par les données complémentaires, ce qui renforce l'hypothèse que, si les patients présentent des effets indésirables sous LEVOTHYROX® NF, ces effets se manifestent rapidement après le changement LEVOTHYROX® AF vers LEVOTHYROX® NF. Concernant le profil des EI déclarés, l'analyse globale des données de la BNPV en confirme la nature et la fréquence entre les 3 périodes d'enquête, avec un profil attendu et bien décrit pour les hormones thyroïdiennes substitutives.

L'analyse individuelle des cas comportant un critère de gravité (« hospitalisation », « incapacité », « mise en jeu du pronostic vital », « décès » et « anomalies congénitales ») ainsi que les cas d'exposition pendant la grossesse, les cas pédiatriques et les cas d'idéation suicidaire ne fait pas ressortir d'éléments nouveaux par rapport aux enquêtes précédentes.

Conclusions et propositions

Cette 3^{ème} enquête confirme les constatations des précédentes enquêtes, à savoir un profil clinique d'effets indésirables rapportés avec LEVOTHYROX® NF semblable à celui de LEVOTHYROX® AF, mais avec une fréquence de signalement totalement inattendue. L'analyse des données ne permet pas d'identifier de nouveaux signaux et d'éventuels patients à risque et ne permet pas de proposer d'hypothèse à la survenue de ces effets.

Comme discuté au CTPV du 30 janvier 2018, les résultats de cette nouvelle enquête font la démonstration que les données de pharmacovigilance, même en nombre très important, ne permettent plus de progresser sur ce dossier et de formuler des hypothèses. Le rapporteur propose de poursuivre la surveillance des patients traités par spécialités à base de lévothyroxine dans le cadre d'un programme de surveillance de pharmacovigilance adapté, intégrant la détection automatisée de signal, l'analyse de tous les cas marquants, et la présentation régulière en comité technique.

Introduction

	LEVOTHYROX ancienne formule	LEVOTHYROX nouvelle formule
Nom commercial	LEVOTHYROX®	LEVOTHYROX®
DCI	Levothyroxine sodique	Levothyroxine sodique
Excipients	<i>Lactose monohydraté, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium</i>	<i>Mannitol, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, acide citrique anhydre</i>
Forme pharmaceutique et dosage	Comprimés de 25 µg à 200 µg sécables	Comprimés de 25 µg à 200 µg sécables
Classe pharmacologique	Médicaments de la thyroïde (code ATC : H03AA01)	Médicaments de la thyroïde (code ATC : H03AA01)
Indication(s)	Hypothyroïdies. Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH.	Hypothyroïdies. Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH.
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste II Remboursé à 65 %.	Liste II Remboursé à 65 %
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	Nationale	Nationale
Titulaire d'AMM / Exploitant	Merck Santé	Merck Santé
Date d'obtention de l'AMM	02/06/1980 (50 µg) 08/02/1982 (100 µg) 26/01/1988 (25, 75, 150 µg) 09/02/1999 (125, 175, 200 µg)	27/09/2016
Date de commercialisation en France	02/05/2000 pour les AMM les plus récentes	A partir du 27 mars 2017
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	Pays de l'union européenne	France

1- Objectif du présent rapport

Pour accompagner la mise à disposition de LEVOTHYROX® nouvelle formule (NF) ayant débuté le 27 mars 2017, l'ANSM a adressé au titulaire d'AMM un courrier de mise en enquête le 1er mars 2017. L'objectif initial de l'enquête était d'évaluer le profil de tolérance lié au changement de formule entre LEVOTHYROX® ancienne (AF) et NF, notamment les potentielles perturbations de l'équilibre thyroïdien et le risque d'erreurs médicamenteuses.

Les signalements réalisés en masse par les patients sur le portail du ministère de la santé à partir d'Août 2017 ont élargi l'objectif initial de l'étude et ont conduit à analyser l'ensemble des effets indésirables rapportés. Un premier rapport d'enquête (enquête n°1) a été présenté au Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) le 10 octobre 2017, prenant en compte les données saisies par le laboratoire et les CRPV, jusqu'au 10 septembre et 15 septembre 2017 respectivement. Cette première enquête confirmait la survenue possible de déséquilibre thyroïdien, effet qui peut être attendu quand un patient passe de LEVOTHYROX® AF vers NF. Le profil clinique des effets indésirables (EI) rapportés avec LEVOTHYROX® NF était semblable à celui de LEVOTHYROX® AF. Cependant, la fréquence de signalement est inattendue et surtout, la présence de signes cliniques identiques chez les patients, qu'ils soient en hypo-ou en hyperthyroïdie confirmée par des valeurs de TSH ou sans dysthyroïdie, avec des valeurs de TSH dans les normes attendues, mérite d'être approfondie.

Un deuxième rapport d'enquête (enquête n°2), portant sur les données de pharmacovigilance saisies par le laboratoire et les CRPV depuis septembre 2017 jusqu'au 30 novembre 2017, a été présenté au CTPV du 30 janvier 2018. Cette enquête, intégrant plus de 12 000 déclarations déclarées aux CRPV (en complément des 5 062 déjà analysées préalablement) confirmait les constatations de l'enquête 1, à savoir un profil clinique d'effets indésirables rapportés avec LEVOTHYROX® NF semblable à celui de LEVOTHYROX® AF, mais avec une fréquence de signalement totalement inattendue. Elle confirmait la survenue possible de déséquilibre thyroïdien, pour un nombre restreint de patients, au changement de LEVOTHYROX® AF vers NF. Elle confirmait également la présence de signes cliniques identiques et aspécifiques chez les patients avec des TSH normales ou en hypo-ou hyperthyroïdie confirmée par des valeurs de TSH, sans qu'aucun facteur explicatif ne puisse être avancé.

Ce troisième rapport d'enquête porte sur les données de pharmacovigilance saisies par le laboratoire et les CRPV du 1^{er} décembre 2017 jusqu'au 15 avril et 17 avril 2018, respectivement. L'objectif de cette 3^{ème} enquête est d'identifier d'éventuels nouveaux signaux *i)* en comparant le profil des EI déclarés dans ces nouvelles données au profil mis en évidence dans les deux enquêtes précédentes *ii)* en réalisant une analyse individuelle des cas de la BNPV comportant des critères de gravité (« hospitalisation », « incapacité », « mise en jeu du pronostic vital », « décès » et « anomalies congénitales »), et sur les cas d'exposition pendant la grossesse, les cas pédiatriques et les cas d'idéation suicidaire.

2- Méthodes

2.1 Données du laboratoire

Pour ce troisième rapport, l'ANSM a demandé le 3 mai 2018 au laboratoire de fournir les documents selon les modalités suivantes et sur la période allant du 01/12/2017 au 15/04/2018 :

- La poursuite de la transmission en temps réel des fiches détaillées de tous les cas de décès et de mise en jeu du pronostic vital, quels que soient les effets indésirables codés et impliquant LEVOTHYROX® est codé en imputabilité OMS suspect ou interaction ; ainsi que l'analyse de ces cas
- Le nombre total de cas, leur répartition selon les critères de gravité et selon les déclarants
- La répartition des effets indésirables rapportés selon la classification par classe organe (SOC) du dictionnaire MedDRA
- Une analyse des cas d'anomalie congénitale, d'exposition au cours de la grossesse et des cas pédiatriques
- Le résultat de la détection de signal ainsi que l'analyse des signaux potentiels détectés sur leur base de données
- Les données de ventes et les données d'exposition
- Les données issues de la veille bibliographique nationale.

2.2 Données de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV)

La requête réalisée dans la BNPV a permis l'extraction de tous les cas graves et non graves pour lesquels LEVOTHYROX® est codé en imputabilité OMS suspect ou interaction sur la période du 01/12/2017 au 17/04/2018 (date de saisie initiale du cas dans sa version approuvée). Les cas codés « décès » et « mise en jeu du pronostic vital » saisis après le 17/04/2018 ont également été pris en compte dans l'analyse (données arrêtées au 15/06/2018).

Une détection automatique des signaux au sein des données de la BNPV a été réalisée par l'ANSM en date du 02/01/2018 et du 03/04/2018.

2.3 Méthodologie d'analyse des cas

Les cas ont été analysés selon l'approche globale déjà utilisée dans les précédentes enquêtes : analyse du nombre de cas et description des effets indésirables (EI) par classe organe (SOC) (selon le dictionnaire MedDRA), pour identifier d'éventuels effets inattendus (de par leur nature, leur gravité ou leur fréquence).

Les cas de la BNPV comportant un critère de gravité (« hospitalisation », « incapacité », « mise en jeu du pronostic vital », « décès » et « anomalies congénitales ») ont fait l'objet d'une analyse individuelle, ainsi que les cas d'exposition pendant la grossesse et les cas pédiatriques (âge ≤ 15 ans). Comme dans l'enquête n°2, un focus sur les cas codés « idées suicidaires, tentative de suicide, suicide » (HLGT « Comportements suicidaires et prédispositions à l'automutilation NCA ») issu de la BNPV a été réalisé.

Des experts médicaux ont été sollicités pour apporter une analyse complémentaire sur les cas de la BNPV : « décès » et « mise en jeu du pronostic vital » ; cas d'exposition pendant la grossesse et cas codés « idées suicidaires, tentative de suicide, suicide ».

3- Résultats

3.1 Chiffres de vente-Données d'exposition

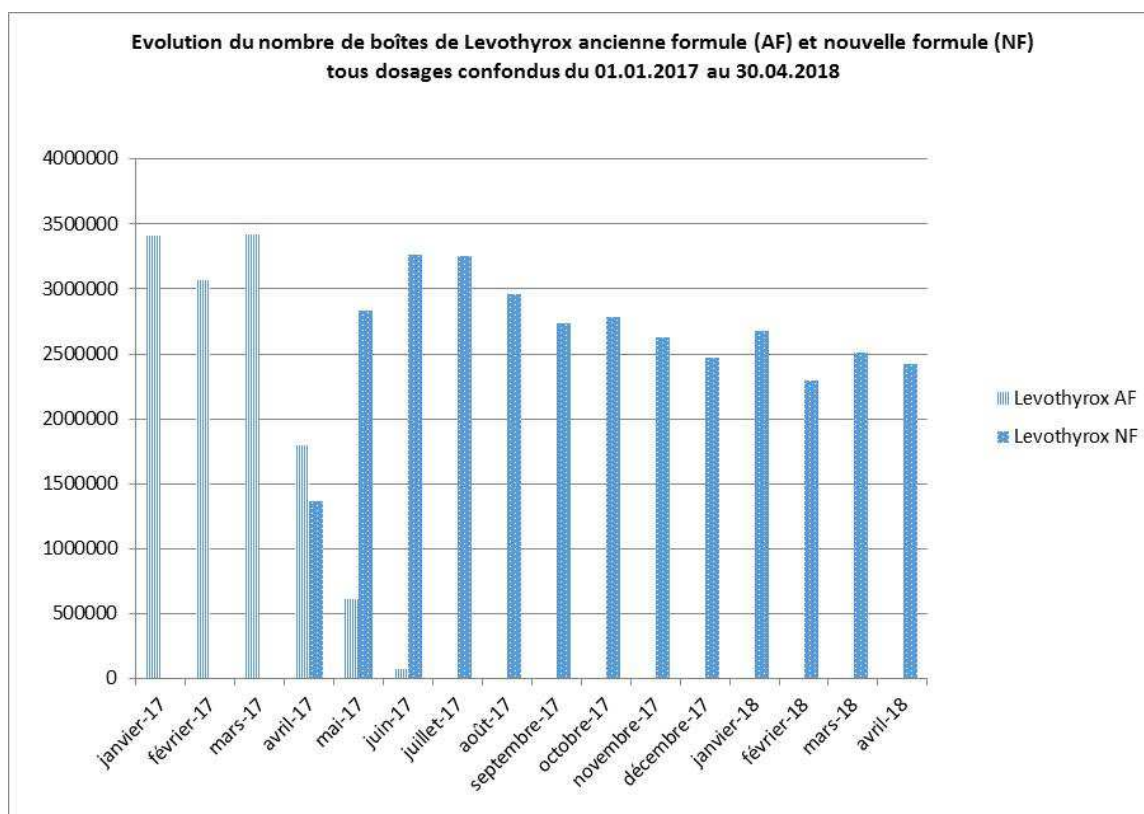
L'évolution du nombre de boîtes vendues de LEVOTHYROX® AF et NF tous dosages confondus du 01/12/2017 au 30/04/2018 est illustrée par la figure 1.

Lors des enquêtes précédentes, la dose quotidienne moyenne (DDD) de l'évothyroxine utilisée en France a été estimée à 100 µg.

En appliquant cette DDD de 100 µg aux chiffres de vente du laboratoire (données d'exposition) sur la période couverte par les 3 enquêtes, la population exposée est estimée à environ 2,2 millions (estimation cohérente avec les chiffres retrouvés dans l'étude descriptive d'utilisation de l'ANSM, estimant le nombre de patients ayant switché de l'AF vers la NF entre mars et juin 2017 à 2 188 432).

Le nombre de signalements saisis par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) dans la BNPV du 27/03/2017 au 17/04/2018 et pris en compte dans les 3 rapports d'enquête est de 31 411 (5 062 dans l'enquête 1 ; 12 248 dans l'enquête 2 et 14 101 dans le présent rapport = enquête 3). Le pourcentage de patients signalant des effets indésirables potentiellement en lien avec LEVOTHYROX® NF peut donc être estimé à **1,4% des patients exposés**.

Figure 1



3.2 Données de pharmacovigilance

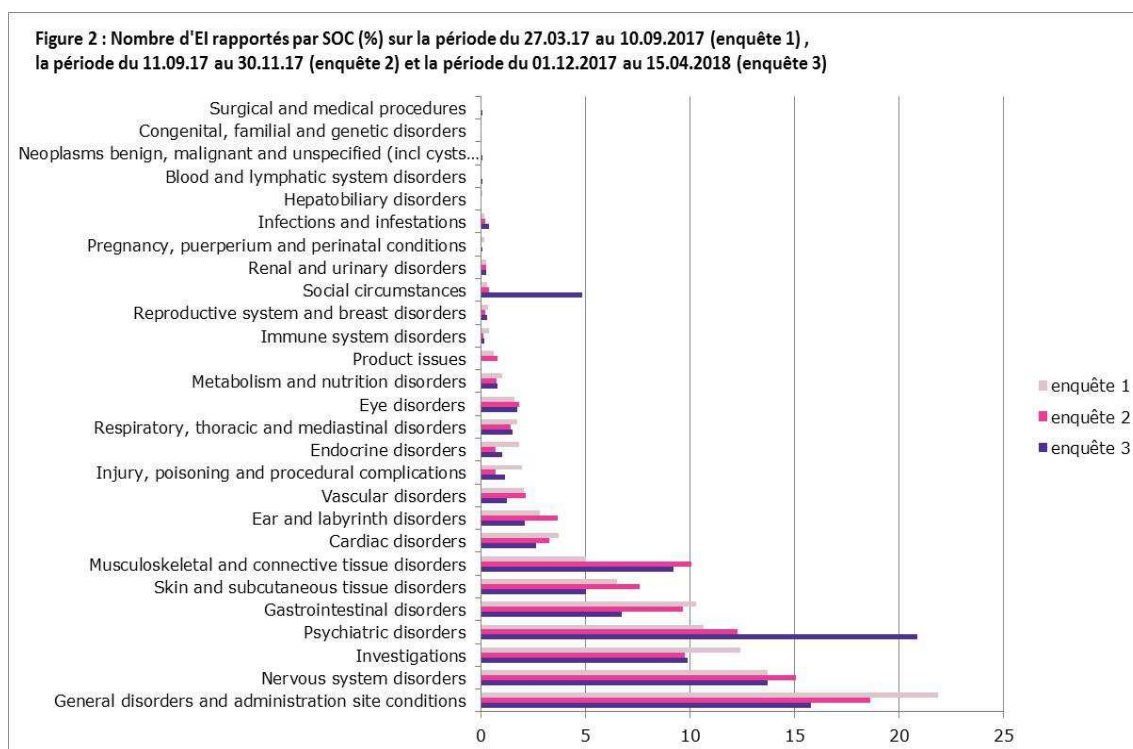
3.2.1 Cas notifiés au laboratoire

L'identification des observations en doublon, au sein des données propres au laboratoire, mais également avec les données déclarées par les patients aux CRPV, n'a pas été possible pour l'ensemble des cas. Ainsi, comme dans les précédentes enquêtes, les chiffres globaux des cas saisis par le laboratoire seront présentés, mais ne s'additionnent pas au nombre des cas de la BNPV.

Période d'intérêt du 01/12/2017 au 15/04/2018

Sur la période du 01/12/2017 au 15/04/2018, un total de 2 760 cas (totalisant 33 234 EI) concernant LEVOTHYROX® NF a été déclaré au laboratoire, soit une moyenne de 12 EI par cas. Parmi ces cas, 196 comportent un critère de gravité « décès », « mise en jeu du pronostic vital », « anomalies congénitales », « hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation » ou « incapacité ou invalidité », soit 7% des cas.

La figure 2 représente le nombre d'EI par SOC (en % du total d'EI) sur les 3 périodes d'enquête.



Les EI les plus représentés, par ordre de présentation des SOC sur la Figure 2, sont les suivants sur la période d'intérêt :

- 1- Troubles généraux : Fatigue / Asthénie / Douleur / Malaise
- 2- Affections du système nerveux : Céphalées-migraines / Vertiges / Troubles de la mémoire et de l'attention
- 3- Affections psychiatriques : Insomnie / Irritabilité / Dépression – idées suicidaires / Anxiété / Nervosité
- 4- Affections musculo-squelettiques : Contractures musculaires / Myalgies / Arthralgies / Extrémités douloureuses
- 5- Investigations : Prise de poids / TSH augmentée / TSH diminuée / Perte de poids

- 6- Affections gastro-intestinales : Nausées / Diarrhées / Troubles gastro-intestinaux / Douleurs abdominales / Constipation
- 7- Affections de la peau : Alopécie / Sueurs profuses
- 8- Affections de l'oreille : Vertiges / Acouphènes
- 9- Affections cardiaques : Palpitations / Tachycardie / Arythmie
- 10- Affections vasculaires : Flush / Hypertension artérielle / Hypotension artérielle
- 11- Affections oculaires : Troubles visuels
- 12- Affections respiratoires : Dyspnée / Toux
- 13- Caractéristiques socio-environnementales : Perte d'autonomie dans les activités quotidiennes / Capacité de travail altérée / Conduite automobile altérée

La nature des principaux effets décrits est identique aux enquêtes précédentes, avec cependant une plus grande représentation des EI psychiatriques et une augmentation notable des effets appartenant au SOC caractéristiques socio-environnementales.

Sur la période considérée, le laboratoire a dénombré 9 cas de décès et 2 cas de mise en jeu du pronostic vital. Un cas de décès a déjà été pris en compte dans l'enquête 2.

Dans les 8 observations restantes, 3 décrivent un décès dans un contexte de progression d'une maladie cancéreuse :

- cas: progression d'un lymphome hodgkinien chez une femme de 85 ans polymédiquée.
- cas : liposarcome de haut grade chez une femme de 73 ans.
- cas : insuffisance hépatique chez une patiente de 61 ans traitée également par sunitinib pour un adénocarcinome rénal avec métastases osseuses.

Les 5 autres observations mentionnant un décès sont trop peu documentées pour juger de l'implication de LEVOTHYROX® NF

Les 2 observations de mise en jeu du pronostic vital décrivent :

- cas : infarctus du myocarde avec arrêt cardiaque récupéré chez une femme d'âge inconnue
- cas : anémie sur hématémèse, ulcère, asthénie, douleur, angine de poitrine, reflux gastro-oesophagien, vision trouble, vertiges, amnésie, hypersomnie chez une femme de 65 ans.

Ces cas sont trop peu documentés pour permettre une évaluation.

Depuis le 15/04/2018 et jusqu'au 15/06/2018, le laboratoire a transmis 3 nouveaux cas de décès et 1 cas de mise en jeu du pronostic vital :

- cas : asthénie et décès chez une femme d'âge inconnue souffrant d'un cancer depuis 11 ans
- cas : décès chez une femme de 31 ans. Aucune autre information.
- cas : décès par arrêt cardiaque chez une femme de 80 ans, aux antécédents de cardiomyopathie hypertrophique, troubles du rythme et HTA
- cas : arrêt cardiaque chez une patiente de 68 ans dans un contexte de myopéricardite et suspicion d'hyperthyroïdie (TSH à 0,35 mUI/L). Pas d'autres informations sur les circonstances de l'arrêt cardiaque. Symptômes également rapportés : vertiges, crampes, céphalées, perte de cheveux, palpitations. Switch Euthyrox en octobre 2017 avec une évolution favorable.

Les cas d'exposition pendant la grossesse sur la période d'intérêt sont au nombre de 38 (24 codés en graves et 14 non graves). Sur les 24 cas graves sont mentionnés 13 cas de fausse couche spontanée (FCS) dont 7 associant des symptômes chez la femme enceinte ; 10 cas mentionnant seulement des symptômes chez des femmes enceintes (pas de conséquence signalée sur la grossesse) et 1 cas rapportant une interruption d'une grossesse ectopique. La nature des symptômes est identique aux EI décrits dans les 3 enquêtes. La faible documentation de ces cas ne permet pas de conclure.

Les cas pédiatriques sont au nombre de 7 (dont 6 cas codés en non grave). L'âge des enfants est compris entre 4 et 15 ans. Les EI rapportés sont identiques aux EI attendus (vertige, troubles digestifs, fatigue, arthralgies, ...).

Concernant la détection automatique du signal, le laboratoire conclut qu'aucun nouveau signal n'est mis en évidence pour LEVOTHYROX® NF.

3.2.2 Cas notifiés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Le nombre de cas saisis dans la BNPV entre le 01/12/2017 et le 17/04/2018 ont permis de retrouver **14 101 observations**.

Au sein des 14 101 cas, dont la répartition est présentée dans le tableau 1, ont été recensés 79 360 effets indésirables.

Tableau 1 : Nombre de cas extraits de la BNPV pour la période du 01/12/2017 au 17/04/2018

Période de l'enquête	Enquête 3	Rappel Enquête 2
Nombre total de cas	14 101	12 248
Non graves	12 787	9 554
Décès	6	10
Mise en jeu pronostic vital	1	12
Hospitalisation / prolongation	119	223
Incapacité / invalidité	56	92
Anomalies congénitales	3	2
Autre situation médicale grave	1 129	2 355

L'analyse globale prend en compte la totalité des symptômes présentés par les patients, quelle que soit leur gravité.

Les cas codés « décès », « mise en jeu du pronostic vital », « anomalies congénitales », « hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation » et « incapacité ou invalidité » sont au nombre de 185, soit 1,3% de la totalité des cas déclarés (versus 2,8% dans l'enquête 2).

Les cas signalés par les patients représentent 92% des déclarations.

Les caractéristiques démographiques de la population concernée sont les suivantes :

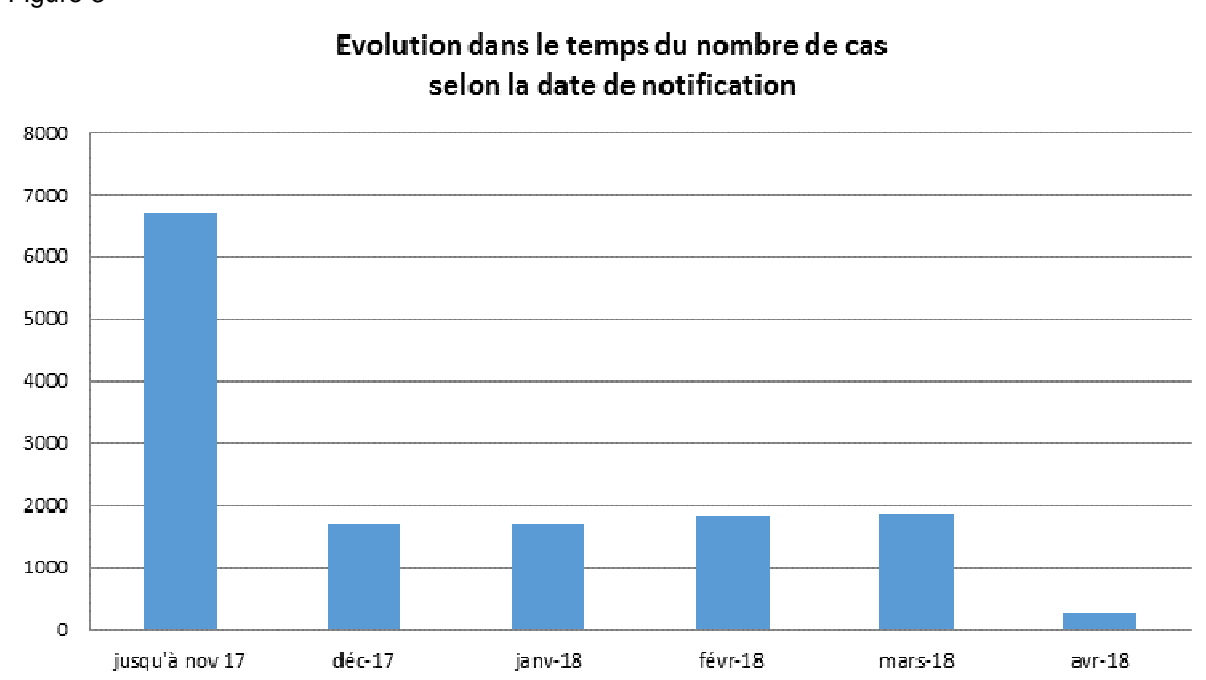
- 91,3 % de femmes
- âge moyen = 56 +/- 13 ans [min 5 ans - max 97 ans]

Les patients signalent en moyenne 5 EI [min =1 ; max = 40].

Le nombre de cas pédiatriques est de 25 (pour des âges allant de 5 à 15 ans).

La figure 3 représente l'évolution dans le temps du nombre de cas déclarés selon la date de notification.

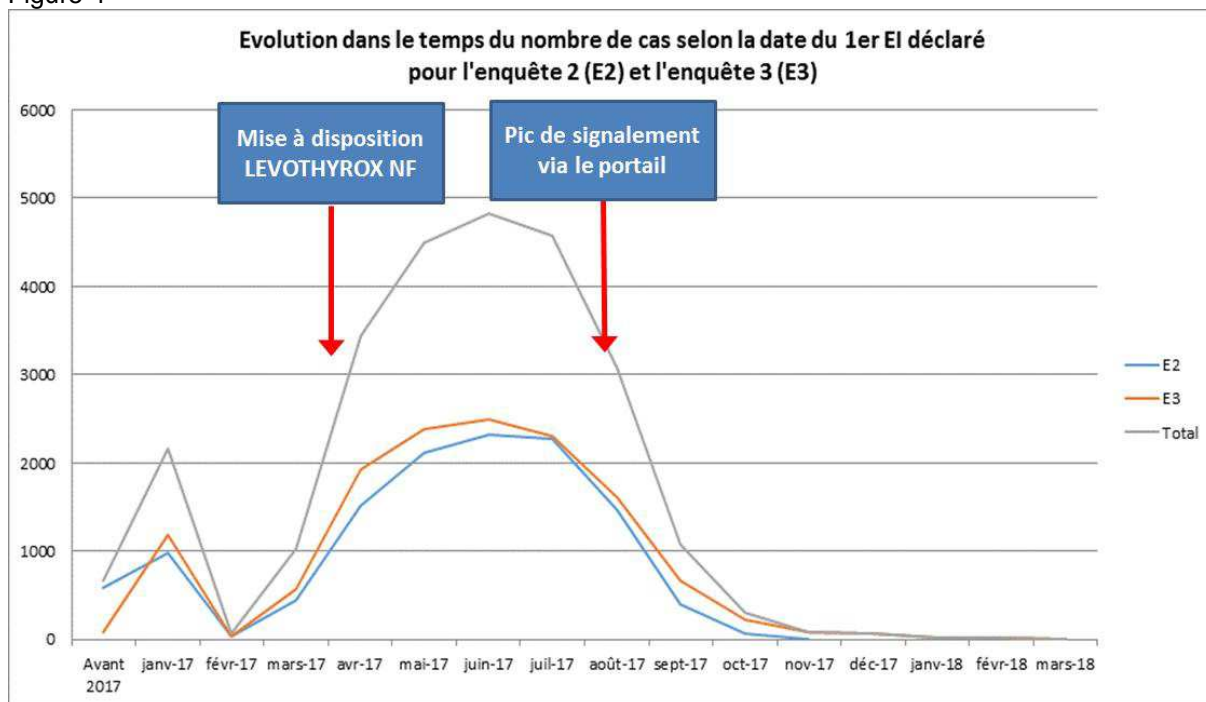
Figure 3



NB : Avril 2018 : données arrêtées au 17/04/2018.

La figure 4 reprend l'évolution dans le temps du nombre de signalements saisis dans la BNPV, selon la date de survenue du 1^{er} EI déclaré par les patients. On observe une parfaite superposition des courbes entre les données de cette nouvelle enquête et l'enquête 2 (E2). Comme observé dans E2, le pic de survenue des effets en juin-juillet 2017 laisse supposer que, si les patients présentent des effets indésirables sous LEVOTHYROX® NF, ces effets se manifestent en majorité et rapidement après le changement LEVOTHYROX® AF vers LEVOTHYROX® NF.

Figure 4



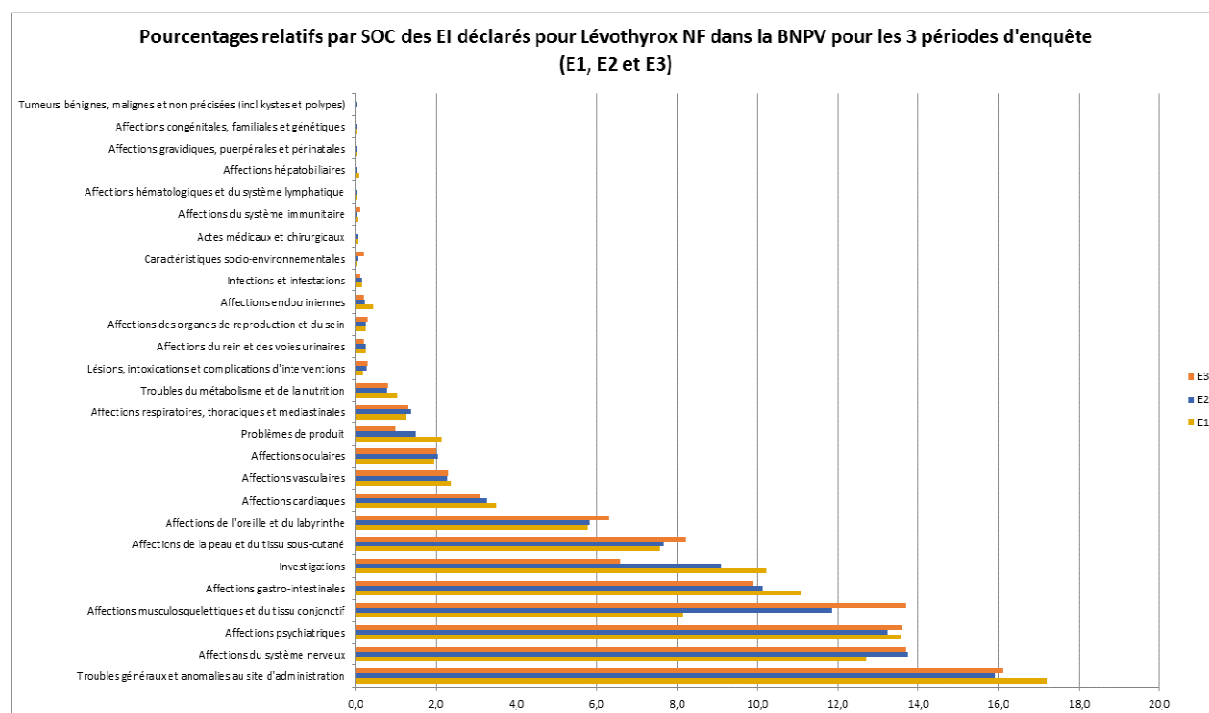
L'analyse globale des EI par SOC permet de montrer, comme dans les enquêtes précédentes, que les effets les plus souvent rapportés dans les observations, par ordre de fréquence, sont :

- Fatigue / asthénie
- Céphalées-migraine / perturbation de l'attention
- Contractures musculaires / myalgies / arthralgies / extrémités douloureuses
- Insomnie-troubles du sommeil / dépression / irritabilité
- Nausées / diarrhées / trouble gastro-intestinal / douleur abdominale
- Alopécie / hyperhidrose
- Prise de poids / perte de poids / TSH augmentée
- Vertiges
- Palpitations / tachycardie
- Bouffées de chaleur
- Troubles visuels
- Dyspnée

La nature et le nombre des principaux EI dans chaque SOC apparaissent en Annexe 1 (les SOC décrits représentent 1% ou plus des EI rapportés et les EI listés représentent 1% ou plus du total des EI dans le SOC concerné). Ces principaux EI représentent 90,3% de l'ensemble des 79 360 EI déclarés.

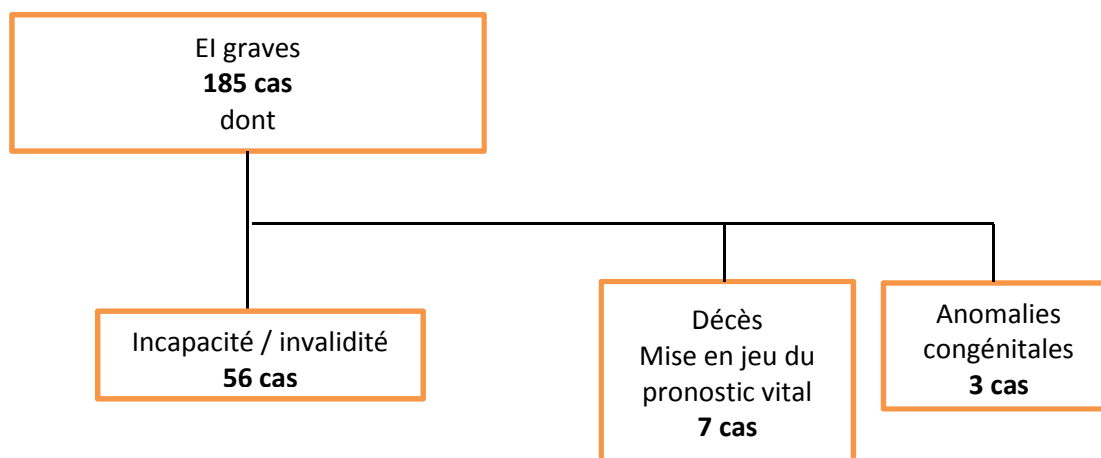
La figure 5 représente les pourcentages relatifs par SOC des EI saisis dans la BNPV, analysés dans E1, E2 et dans le présent rapport (enquête 3). Les profils des EI déclarés sont comparables entre les trois enquêtes.

Figure 5



Focus sur les cas graves issus de la requête sur la période d'étude (01/12/2017 au 17/04/2018)

Pour rappel, il s'agit des cas sélectionnés sur les critères de gravité suivants : « hospitalisation », « incapacité-invalidité », « mise en jeu du pronostic vital », « décès » et « anomalies congénitales » (185 cas, soit 1,3% de l'ensemble des cas).



La description complète des EI par SOC pour les 185 cas graves est présentée en Annexe 2. Les principaux effets rapportés sont de même nature que les effets déjà décrits pour LEVOTHYROX® NF dans les enquêtes 1 et 2 et dans l'analyse globale de ce présent rapport, à savoir :

- Fatigue / asthénie / malaise (12%)
- Contractures musculaires / myalgies / arthralgies (8,5%)
- Insomnie-troubles du sommeil / dépression (8%)
- Céphalées-migraine / perturbation de l'attention (7%)
- Troubles gastro-intestinaux / nausées / diarrhées (6%)
- Vertiges (5%)
- Alopécie (3,4%)
- Palpitations / tachycardie (2,4%)

Pour chaque SOC, l'analyse détaillée des EI rapportés, pour détecter d'éventuels EI inattendus, a été réalisée sans identification particulière.

Cas codés décès

Sur la période du 01/12/ 2017 au 17/04/2018, 6 décès sont retrouvés dont 4 ont été décrits dans le rapport du 30 janvier 2018 . Aux 2 cas restants, s'ajoutent 2 nouveaux cas au 15/06/2018. Une analyse complémentaire a été demandée sur ces 4 cas à 2 experts, qui soulignent la difficulté d'analyse liée aux informations manquantes dans les observations.

Observation

Ce cas décrit un décès secondaire à une bronchopneumopathie infectieuse probable. Il s'agit d'un homme de 84 ans présentant de nombreuses pathologies antérieures ou actuelles : cancer de prostate traité par radiothérapie (18 ans auparavant) ; adénocarcinome du sigmoïde traité chirurgicalement moins d'un an avant ; fibrose pulmonaire après exposition à l'amiante et poussières de bois (scanner un an auparavant montrant une fibrose) ; cardiopathie hypertensive en fibrillation

atriale ; insuffisance rénale chronique stade III ; dilatation des cavités pyélo-calicielles sur globe vésical ; reflux gastro-œsophagien.

Le compte rendu mentionne deux données contradictoires : décès de cause inconnue et dégradation de la bronchopneumopathie du patient.

Dans l'observation, un des problèmes semble être l'existence d'anomalies des enzymes hépatiques qui s'aggravent en cours d'hospitalisation, à type de cholestase anictérique et aussi d'élévation des transaminases. Aucun diagnostic précis n'est porté. L'échographie hépatique est dite normale et un scanner n'est pas réalisé. La fonction cardiaque du patient ne semble pas mauvaise (BNP normaux, troponine non significativement élevée, ETT sans argument pour une insuffisance cardiaque droite ou gauche). Cependant, il est noté des œdèmes des membres inférieurs et un reflux hépato-jugulaire. Le retentissement hémodynamique (hypertension, hypotension, tachyarythmie) n'est pas précisé. La fonction rénale semble s'être aggravée puisque le DFG est estimé à 19 ml/min (ce qui correspond en cas de stabilisation à ce niveau d'insuffisance rénale à une IRC stade IV). Le trouble neurologique brutal et rapidement réversible rapporté le 8 mars peut avoir de multiples causes : troubles du rythme cardiaque transitoire, insuffisance respiratoire, accident ischémique transitoire, épilepsie. L'état fonctionnel respiratoire au cours de l'hospitalisation n'est pas décrit (fréquence respiratoire, cyanose, oxygénothérapie, hypoxémie hypercapnie). Sur le plan clinique, la persistance des crépitations pouvait être rapportée à la fibrose pulmonaire sous-jacente. Il n'a pas été fait de scanner thoracique lors de cette hospitalisation.

Aucun dosage biologique permettant d'évaluer la fonction thyroïdienne n'est donné.

Dans ce contexte de bronchopneumopathie sur fibrose pulmonaire chez une personne âgée avec de nombreuses comorbidités limitant la survie, le décès n'est pas inattendu. La relation entre la bronchopneumopathie et le décès est tout à fait plausible. Rien dans cette observation ne permet d'envisager une responsabilité de LEVOTHYROX® NF dans les événements rapportés.

Conclusion : Dans cette observation, le décès ne peut être imputé à la prise de LEVOTHYROX® NF.

Observation

Effet indésirable : arrêt cardiaque.

L'observation est celle d'un arrêt cardiaque inexplicé, peu de temps après l'admission à l'hôpital (horaire non précisé mais même jour). Les antécédents de cette patiente de 22 ans sont une thyroïdite d'Hashimoto, traitée par LEVOTHYROX® ancienne formule puis nouvelle formule en 2017 ; l'histoire clinique antérieure est la survenue de troubles digestifs (vomissements, douleurs épigastriques). Dosages de TSH préalables plutôt élevés (mais la norme du laboratoire n'est pas précisée), en tout cas incompatibles avec une hyperthyroïdie. Augmentation récente (depuis 3 jours de la posologie du LEVOTHYROX® de 50 µg à 100 µg par jour, pouvant être expliquée par l'hypothyroïdie biologique. La patiente se plaint de palpitations et de vomissements à l'admission, mais le premier examen clinique rapporté est sans particularité : pression artérielle normale (alors que la patiente a pris du propranolol), fréquence cardiaque normale (<90 bpm, ayant pu être influencée dans le sens de la diminution par la prise préalable de propranolol), saturation pulsée en oxygène normale, fréquence respiratoire non donnée et pas d'ECG décrit. Une pathologie aiguë hépato-biliaire ou pancréatique peut-être évoquée sur l'histoire clinique et les premières données biologiques. Une échographie abdominale et un scanner abdominal avec contraste sont réalisés. Le diagnostic de cholécystite alithiasique est évoqué sur l'échographie et peut également l'être sur le scanner (épanchement intra-abdominal péri-hépatique et péri-vésiculaire). Le diagnostic de cholécystite aiguë est donc documenté.

L'arrêt cardiaque qui survient est brutal, précédé par une hypotension artérielle modérée et une somnolence. Le diagnostic d'embolie pulmonaire est vraisemblable sur les circonstances de l'arrêt cardiaque et les données échocardiographique pendant l'arrêt cardiaque. La patiente finira par décéder après 4 arrêts cardiaques initialement récupérés, impliquant donc la survenue d'arrêt(s) cardiaque(s) ultérieur(s) non récupéré(s) ou non réanimés.

Les conclusions de l'autopsie sont imprécises, en particulier sur le foie et la vésicule biliaire. Si une fibrinolyse a été réalisée, l'absence de thrombus dans les artères pulmonaires lors de l'autopsie

n'exclut pas le diagnostic d'embolie pulmonaire au moment de l'arrêt cardiaque, qui reste le diagnostic le plus probable. Une infection hépato-biliaire ne peut être exclue, l'histologie post-mortem pouvant être en défaut en l'absence de données microbiologiques. Les données à l'admission ne permettent pas d'évaluer le statut thyroïdien.

Conclusion : Les données fournies ne permettent pas d'envisager un lien de causalité entre la prise de LEVOTHYROX® NF et l'arrêt cardiaque présenté par la patiente.

Observation

Effet indésirable : pneumopathie. Evolution : décès.

Avec les données fournies, on ne peut vérifier la réalité du diagnostic de pneumopathie chez un patient de 24 ans, ayant pour antécédent une trisomie 21. Il peut s'agir d'une pneumopathie infectieuse, sans lien avec LEVOTHYROX®. Le terme pneumopathie est assez général désignant une affection respiratoire avec causes multiples, pouvant désigner des atteintes pulmonaires inflammatoires non infectieuses, des atteintes de la membrane alvéolo-capillaire (hémorragie intra-alvéolaire), liées par exemple à des vascularites, des maladies auto-immunes, des infiltrations néoplasiques, des atteintes provoquées par des médicaments, ou indéterminée (pneumonie infiltrante diffuse). Très rarement, le valproate, la risperidone, la fluoxétine, traitements pris par ailleurs par le patient, ont été associées à des atteintes respiratoires, mais pas le LEVOTHYROX®. Le tramadol, figurant également dans son traitement, en cas de surdosage, peut également être associé à une insuffisance respiratoire et/ou circulatoire. Il n'y a pas de données sur la fonction thyroïdienne sous LEVOTHYROX®.

Conclusion : Absence de données sur la pneumopathie et les circonstances du décès. On ne peut envisager un lien de cause à effet entre le LEVOTHYROX® NF et l'évènement rapporté.

Observation

Effet indésirable : décès à domicile.

La cause du décès est inconnue chez cette patiente de 61 ans. Diagnostic de bronchite aiguë par le médecin traitant trois jours avant le décès. La symptomatologie d'insuffisance respiratoire, prise de poids, asthénie et douleurs articulaires ne permet pas un diagnostic précis. Tout au plus le décès est-il présumé d'origine cardio-vasculaire ou respiratoire. La patiente ne prend plus de LEVOTHYROX® NF depuis le 9/10/2017, soit 15 jours avant le décès. Une nouvelle spécialité de lévothyroxine est alors prescrite mais on ne sait pas s'il s'agit de L-thyroxine Henning® ou Euthyrox®. Le dernier dosage de TSH le 19/10/2017 est peu élevé mais nettement moins que le 30/9/2017, ce qui peut signifier une reprise de L-thyroxine après un arrêt antérieur (non compliance), ou une prise du médicament à une posologie récente plus élevée. Même si la posologie de LEVOTHYROX® NF 125 µg par jour, délivrée à la patiente depuis mars, est apparue un peu basse sur le dosage de juin, la nouvelle posologie de 150 µg correspond à un incrément de dose adapté dans un premier temps.

Il est impossible sur les données présentées d'établir un lien entre les anomalies thyroïdiennes biologiques et le décès. Le LEVOTHYROX® NF avait été interrompu 15 jours avant le décès.

Conclusion : Responsabilité de la prise de LEVOTHYROX® NF non envisageable dans le décès car médicament interrompu 15 jours avant. Il n'est pas possible de conclure qu'une posologie inadaptée de L-thyroxine ait pu contribuer au décès.

Cas codés Mise en jeu du pronostic vital

On rapporte 1 cas sur la période et 1 nouveau cas entre avril et juin 2018. Ces deux cas ont été revus par les 2 experts.

Observation

L'observation décrit un coma dont l'origine très probable (test à la naloxone positif) est un surdosage intentionnel ou non intentionnel en morphiniques (Oxycontin®, Oxynorm®) chez un homme de 42 ans. Ce coma est associé à une pneumopathie d'inhalation, une rhabdomyolyse, une insuffisance

rénale aiguë avec hyperkaliémie, une élévation des transaminases dont l'origine hépatique ne peut être certifiée du fait de la rhabdomyolyse. D'autres médicaments pris (Deroxat®, Laroxyl®, Lysanxia®, Imovane®) ont pu participer au trouble de conscience et le Tahor® peut représenter un cofacteur favorisant à une rhabdomyolyse ayant une autre cause principale (immobilisation due à un coma médicamenteux chez un sujet éthylique chronique avec un diabète dont le caractère déséquilibré à l'admission est mal précisé [pas d'insuline dans le traitement de base, mais insulinothérapie instituée en cours d'hospitalisation]). Il n'y a pas de dosage des hormones thyroïdiennes permettant d'évaluer l'adéquation de la prescription de LEVOTHYROX®.

Conclusion : Avec ces données, on ne peut retenir l'imputabilité de LEVOTHYROX® NF dans les événements rapportés.

Observation

L'observation rapporte un syndrome coronarien aigu avec une fibrillation auriculaire non connue chez une patiente de 64 ans. Sur les données fournies, on ne sait pas s'il s'agit d'une cardiopathie ischémique ancienne (hypothèse probable), ni s'il y a eu un infarctus récent. En effet, la seule survenue d'une fibrillation atriale sur une cardiopathie ischémique ancienne peut expliquer le tableau. Il existe une hyperthyroïdie jugée sur une TSH basse et FT4 un peu élevée. Celle-ci a pu contribuer aux manifestations cardiovasculaires présentées.

Conclusion : L'hyperthyroïdie (mais pas particulièrement la spécialité LEVOTHYROX® NF) a pu contribuer à l'événement cardiovasculaire rapporté.

Cas codés Anomalies Congénitales

Trois cas sont rapportés sur la période et seront discutés dans le paragraphe « cas exposés pendant la grossesse ».

Cas codés Incapacité-invalidité (56 cas)

Pour la grande majorité de ces observations, il s'agit de tableaux aspécifiques, comparables à ceux des enquêtes 1 et 2, à type de fatigue, vertiges, céphalées, troubles gastro-intestinaux, état dépressif ou dépression, irritabilité, insomnie, douleurs musculaires et articulaires qui entraînent, pour la plupart des patients, un arrêt de travail (75% des cas), en raison notamment de la fatigue intense, d'une difficulté à se déplacer (marche ou conduite) et à assurer les activités de la vie quotidienne.

Les délais d'apparition sont variables (n=26/56 renseignés), en général de quelques jours à quelques semaines, mais jusqu'à 5 mois après la mise sous LEVOTHYROX® NF.

La TSH est précisée dans 13 cas, normale pour 5 cas, augmentée pour 5 cas, diminuée pour 2 cas et anormale pour 1 cas.

Dans quelques rares cas où l'évolution est connue (n=4), elle est favorable à l'arrêt du LEVOTHYROX® NF, pour tout ou partie des symptômes.

L'analyse de ces effets indésirables ayant entraîné une incapacité ne montre pas de tableaux symptomatiques inattendus.

Au total, il ne ressort pas de l'analyse de ces 56 observations « incapacité/invalidité » de signal particulier et seulement quelques cas (8 cas) seraient associés à une variation de la TSH, sans que l'on sache si cette variation entraîne un déséquilibre thyroïdien. Ces cas soulignent, comme dans les précédents rapports, le poids des EI en termes de gêne dans la vie quotidienne.

Cas codés « idées suicidaires, tentative de suicide, suicide »

Comme dans l'enquête 2, le rapporteur a demandé à l'ANSM d'individualiser dans les déclarations les cas de troubles psychiatriques à type d'idéation suicidaire, tentative de suicide et autres termes

compris dans le HLG T « Comportements suicidaires et prédispositions à l'automutilation NCA » saisis dans la BNPV pour LEVOTHYROX® sur la période d'intérêt.

L'extraction des cas répertoriés dans la BNPV entre le 01/12/2017 et le 17/04/2018 permet d'identifier 92 cas d'idéations suicidaires, de suicides et de tentatives de suicide, soit 0,6% du total des cas déclarés dans la BNPV sur la période. Ces cas ont été revus par 2 experts.

Dans 4 cas, les symptômes déclarés sont antérieurs à la mise à disposition de la nouvelle formule. L'analyse porte donc sur 88 cas (dont 2 suicides aboutis, déjà pris en compte dans l'enquête 2 et ayant motivé ce focus sur les idéations suicidaires). Aucun autre suicide abouti n'a été déclaré depuis l'enquête 2.

Pour l'analyse, il a été recherché dans les observations la description précise des antécédents psychiatriques, la description claire de la symptomatologie psychiatrique avec une validation médicale du diagnostic et une description de la chronologie d'apparition des symptômes. Le nombre d'EI d'ordre psychiatrique (y compris idées suicidaires) versus celui des EI non psychiatriques a été relevé, ces deux variables permettant de juger du caractère isolé ou non des symptômes psychiatriques. L'évolution à l'arrêt de traitement, en considérant qu'une évolution favorable à l'arrêt de la nouvelle formule est un argument important en faveur d'une imputabilité a été également prise en compte, de même que l'évolution à une éventuelle réintroduction de LEVOTHYROX® NF. La dose utilisée était systématiquement notée, de même que le délai de survenue des signes déclarés après la prise de la nouvelle formule. Comme pour les autres cas de ces enquêtes, le dosage de TSH était relevé pour étayer l'hypothèse que les symptômes puissent éventuellement être liés à une dysthyroïdie.

Ces cas ne détaillent en général que peu les antécédents psychiatriques. Dans 70 cas, aucun antécédent psychiatrique n'était décrit et il n'était pas possible de savoir si cela correspondait 1/ à l'absence d'antécédent psychiatrique ou 2/ au non renseignement d'éventuels antécédents psychiatriques. Dans un cas, aucun antécédent psychiatrique n'était décrit, mais on notait un lourd traitement psychotrope. Dans 8 cas, aucun antécédent psychiatrique n'était mentionné, mais on retrouvait des antécédents médicaux généraux pouvant être associés à des manifestations adaptatives principalement d'ordre thymique, comme par exemple des antécédents de cancer ou de fibromyalgie. Trois cas mentionnaient explicitement l'absence d'antécédent psychiatrique (mais dans l'un de ces cas, il y avait une notion de prise de benzodiazépines). Six cas mentionnaient des antécédents de troubles psychiatriques (principalement des troubles de l'humeur). Dans 83 cas, l'examen psychiatrique était insuffisamment détaillé. Les symptômes étaient listés, sans qu'il ne soit possible d'établir une chronologie, ni d'établir avec certitude le diagnostic d'un épisode psychiatrique. Les idées suicidaires étaient insuffisamment décrites et il n'était bien souvent pas possible de décrire avec certitude l'existence d'une réelle crise suicidaire et son intensité. Quatre cas décrivaient un authentique trouble psychiatrique ou à expression psychiatrique : 1 cas de « dépression sévère », 2 cas de syndrome dépressif étayé par un avis médical ou un certificat médical, 1 cas de « psychose myxoedémateuse ». Dans un cas, une consultation psychiatrique détaillait un « état de rationalisations morbides aboutissant toutes à l'arrêt du LEVOTHYROX® ».

Les EI d'ordre psychiatrique étaient rarement isolés. Il y avait en moyenne 4,44 (Écart type = 2,17 / médiane = 4) EI du registre psychiatrique par cas, pour 9,41 (Écart type = 5,42 / médiane = 9) EI déclarés. Le ratio moyen est de 53 % (ratio médian de 48 %) d'événements psychiatriques par rapport au total d'événements codifiés. D'un point de vue qualitatif, les EI psychiatriques recensés étaient principalement du registre anxieux et dépressif.

Les valeurs de TSH sont trop souvent manquantes pour conduire à des conclusions fiables concernant la responsabilité d'une éventuelle dysthyroïdie induite par LEVOTHYROX® NF.

Dans 46 cas, l'évolution à l'arrêt de la nouvelle formule était inconnue ou non clairement détaillée (particulièrement pour les idées suicidaires). Dans 14 cas, l'évolution à l'arrêt n'était pas favorable. Dans 1 cas, l'évolution décrite l'était de manière contradictoire entre la déclaration du médecin et la déclaration du patient. Dans 7 cas, l'évolution était notée comme partiellement favorable. Dans 20

cas, l'évolution était considérée comme favorable avec différentes prises en charge en relais de la nouvelle formule. Aucun cas ne décrivait une réintroduction de la nouvelle formule après arrêt de cette dernière.

Sur les 88 cas analysés, 2/3 étaient difficilement évaluables par manque d'information concernant les antécédents psychiatriques et/ou la symptomatologie précise et/ou la chronologie d'apparition des symptômes et des idées suicidaires et/ou l'évolution à l'arrêt. Les idées suicidaires sont insuffisamment détaillées. L'évolution à l'arrêt de LEVOTHYROX® NF est décrite comme favorable dans 20 cas et partiellement favorable dans 8 cas, argument en faveur d'une possible imputabilité de la spécialité, mais insuffisant pour conclure.

Au total, aucune observation n'est suffisamment documentée pour conclure sur la responsabilité ou l'absence de responsabilité de LEVOTHYROX® NF sur la survenue d'idées suicidaires, de passage à l'acte suicidaire ou de tentative de suicide.

Cas exposés pendant la grossesse

Sur la période d'intérêt sont dénombrés 26 cas d'exposition pendant la grossesse. Une analyse complémentaire sur ces cas a été demandée à un expert. Le cas a déjà été pris en compte dans E2.

Ainsi, 15 observations rapportent des EI chez des patientes enceintes, sans conséquence sur le déroulement de la grossesse. Ces EI sont identiques à ceux décrits dans toutes les enquêtes.

Dix observations rapportent des conséquences sur la grossesse :

Observation

Fausse couche à 8 SA + 5 jours chez une femme de 39 ans dans le cadre d'une PMA (procréation médicalement assistée). Augmentation de la dose de LT4 appropriée dans ce contexte de désir de grossesse (pour note, la TSH n'est pas particulièrement élevée et est d'ailleurs d'emblée contrôlée par une augmentation modérée de la dose de LT4). Pas de lien avec LEVOTHYROX® NF.

Observation

Fistule omphalomésentérique, sténose du pylore et valve pulmonaire épaissie chez un enfant né prématuré à 36SA + 4 jours. Evolution favorable à distance après chirurgie. Aucune information sur la mère, donc pas d'interprétation possible sans information relative à l'évolution de la dysthyroïdie et son contrôle. Traitement concomitant : néomercazole, associé à un possible risque de malformations de type aplasie du scap et atrésie des choanes au cours de la grossesse. Lien avec LEVOTHYROX® NF peu probable.

Observation

Retard de croissance intra-utérin (RCIU). Mère de 44 ans, contexte de grossesse par FIV (fécondation in vitro) avec don d'ovocyte. Traitement par LT4 pour goitre sans anticorps et sans dysthyroïdie. Le RCIU peut être lié à l'âge maternel et la FIV avec don d'ovocyte. Pas de lien entre le RCIU et LEVOTHYROX® NF.

Observation

Retard de croissance intra-utérin. Mère de 33 ans. Diagnostic d'hypothyroïdie en début de grossesse (probablement fortuit par TSH systématique). Hypothyroïdie traitée par des doses appropriées, mais pas de valeurs de TSH rapportées au cours de la grossesse. Lien peu probable entre le RCIU et LEVOTHYROX® NF.

Observation

Retard de croissance intra-utérin. Mère de 40 ans. Hypothyroïdie correctement substituée pendant la grossesse même si une seule valeur de TSH disponible. RCIU harmonieux.

Pas de lien entre le RCIU et LEVOTHYROX® NF.

Observation

Rupture prématurée des membranes sur contractions douloureuses à 33 SA + 6 jours chez une femme de 35 ans. Contrôle satisfaisant de la TSH sur les données disponibles dans le cadre d'un goitre sans dysthyroïdie. Pas de lien avec LEVOTHYROX® NF.

Observation

Rupture prématurée des membranes sur grossesse gémellaire chez une femme de 24 ans. Pas de données sur le contrôle de l'hypothyroïdie mais lien peu probable avec LEVOTHYROX® NF.

Observation

Fausse couche spontanée à 9 SA chez une femme de 39 ans. Pas de données sur le contrôle thyroïdien ni les doses de LEVOTHYROX. Non évaluable.

Observation

Fausse couche sans précision chez une femme de 29 ans. Peu de données, en particulier absence de bilan thyroïdien. Non évaluable.

Observation

Fausse couche sans précision chez une femme de 42 ans. A noter thyroïdectomie donc hypothyroïdie post-thérapeutique nécessitant une dose minimale de 100 µg de LT4 ; la dose de 125 µg est une dose plausible ; l'arrêt du traitement par LT4 est déclaré mais paraît peu plausible compte tenu de la cause de l'hypothyroïdie (switch vers une autre forme?). Absence de données sur le contrôle thyroïdien. Non évaluable.

Au total, sur ces 10 observations, un lien avec LEVOTHYROX® NF est peu probable (3 cas), non retenu (4 cas) ou non évaluable (3 cas).

Cas pédiatriques

Sur la période d'intérêt sont dénombrés 25 cas concernant des enfants de 5 à 15 ans :

- 20 filles / 5 garçons
- Âge moyen = 11,7 ans (médiane à 11 ans)
- Déclarations faites par les familles pour 68% des observations
- Profil d'EI décrit identique à celui des adultes : Fatigue ; Céphalées ; Insomnie ; Troubles digestifs ; Alopécie ; Vertiges ; Irritabilité ; Douleurs musculo-squelettiques
- Cas non graves dans 23 cas /25 et 2 cas graves
 - cas : contractures musculaires des cuisses invalidantes chez une enfant de 12 ans; fauteuil roulant 1 mois ; TSH à 8,8 mUI/L ; augmentation de la posologie ; nouvel épisode 4 mois plus tard.
 - cas: artérite sténosante (= complication attendue de la radiothérapie) chez une enfant de 10 ans aux antécédent d'exérèse de craniopharyngiome avec protonthérapie.
- Date de survenue des EI majoritairement entre les mois de mai et juillet 2017
- Indications de LEVOTHYROX® : Hypothyroïdie congénitale (8) ; Hashimoto (5) ; Hypothyroïdie centrale (4) ; Hypothyroïdie sans précision (3) ; Thyroïdectomie (1), Trisomie 21 (1), Syndrome de Prader-Willi (1), Hypoplasie thyroïdienne (1), Trouble thyroïdien (1)
- Lien avec LEVOTHYROX® NF ?
 - Symptômes en lien avec variation de TSH : 2 cas
 - Symptômes avec TSH dans les normes : 5 cas dans lesquels la chronologie du début de LEVOTHYROX® NF par rapport au début des symptômes est compatible, les autres étiologies absentes ou non retrouvées et l'évolution des symptômes est favorable après switch vers une alternative
 - Implication difficile à retenir : 11 cas

- Pas de conclusion possible : 7 cas

Résultats de la détection automatique de signaux

Ces résultats ne permettent pas d'identifier de nouveaux signaux.

3.3 Données de la littérature

La principale information relative à cette enquête depuis janvier 2018 est la publication, par l'association AFMT, de résultats analytiques qui montreraient dans LEVOTHYROX® NF « une teneur en levothyroxine, seul composant hormonalement utile du médicament, gravement inférieure aux spécifications en vigueur ». « On constate, par contre, la présence, très anormale, de dextrothyroxine » (référence : La dépêche.fr. publié le 14/06/2018 à 16:32. MAJ le 15/06/2018 à 13h48).

Une recherche dans la littérature internationale (medline) et dans une base de données (Drugdex Evaluation, Micromedex) permet de retrouver des articles des années 70s-80s, relatant l'utilisation de la dextrothyroxine (ou D-thyroxine) aux USA comme hypolipémiant sous le nom de CHOLOXIN®. Les doses usuelles moyennes variaient de 4 mg à 8 mg/jour (soit 40 à 80 fois la DDD de la levothyroxine). Les effets indésirables du CHOLOXIN® étaient proches de ceux rapportés pour la levothyroxine et certains auteurs ont attribué ces effets à la contamination des comprimés de CHOLOXIN® par de la levothyroxine (Young et al. CPT 1984). Une surmortalité a été mise en évidence chez les patients euthyroïdiens traités pour une hypercholestérolémie et possédant des antécédents cardiovasculaires (Coronary Drug Project JAMA 1972), amenant à limiter l'utilisation de cette spécialité. Cette spécialité n'a plus été commercialisée à partir de 1997. En France, dans les années 60-70s ont été commercialisées également 2 spécialités contenant la D-thyroxine : DEBETROL® comprimé à 2 mg par les laboratoires Choay et BIOTIRMONE® comprimé à 2 mg par les laboratoires Millot-Solac. Les indications étaient également les hypercholestérolémies et les hyperlipémies. La posologie moyenne conseillée était de 4 mg/jour. Les monographies figurant au Vidal® 1981 pour ces deux spécialités précisaient pour les effets indésirables que « ce sont ceux des hormones thyroïdiennes ».

Il est important de vérifier cette hypothèse. Des analyses sont en cours à l'ANSM dont les résultats ne sont pas disponibles à la date du 4 juillet, mais sont attendus pour le CTPV du 6 juillet 2018.

4- Discussion des résultats

Sur la période concernée par le présent rapport (= enquête 3), la population exposée au LEVOTHYROX® NF est estimée à 2,2 millions de patients. En prenant en compte l'intégralité des signalements saisis dans la BNPV du 27/03/2017 au 17/04/2018, le pourcentage de patients ayant signalé des effets indésirables potentiellement en lien avec LEVOTHYROX® NF peut être estimé à 1,43 % des patients exposés. La sous-notification des EI, souvent évoquée dans les enquêtes de pharmacovigilance comme une limite à l'interprétation des données, doit être, pour cette enquête particulière, considérée comme beaucoup moins importante que d'habitude, en partie grâce à la déclaration facilitée via le portail de signalement du ministère. Les données analysées sont plus représentatives de ce qu'il se passe dans la population traitée par LEVOTHYROX® NF.

Données du laboratoire

Bien que les observations soient, comme dans les enquêtes précédentes, peu documentées, les données du laboratoire ne permettent pas de mettre en évidence de nouveaux EI et des différents documents fournis, le laboratoire conclut à l'absence de nouveaux signaux.

Données de la BNPV

Malgré l'apport de 14 101 observations supplémentaires dans ce nouveau rapport d'enquête, l'analyse globale de ces données est complètement superposable aux analyses des enquêtes 1 et 2. Une diminution très importante du nombre de signalements s'est amorcée depuis octobre 2017 et confirmée à distance, peut-être expliquée par la mise à disposition des alternatives thérapeutiques. Le pic de survenue des premiers symptômes en juin-juillet 2017 est confirmé de manière franche par les données complémentaires, ce qui renforce l'hypothèse que, si les patients présentent des effets indésirables sous LEVOTHYROX® NF, ces effets se manifestent rapidement après le changement LEVOTHYROX® AF vers LEVOTHYROX® NF.

Concernant le profil des EI déclarés, l'analyse globale des données de la BNPV en confirme la nature et la fréquence entre les 3 périodes d'enquête, avec un profil attendu et bien décrit pour les hormones thyroïdiennes substitutives.

L'analyse individuelle des cas comportant un critère de gravité (« hospitalisation », « incapacité », « mise en jeu du pronostic vital », « décès » et « anomalies congénitales ») ainsi que les cas d'exposition pendant la grossesse, les cas pédiatriques (âge ≤ 15 ans) et les cas d'idéation suicidaire ne fait pas ressortir d'éléments nouveaux par rapport aux enquêtes précédentes.

5- Conclusions et propositions du CRPV

Conclusion

Cette 3^{ème} enquête, intégrant plus de 14 000 déclarations déclarées aux CRPV (en complément des 5 062 prises en compte dans l'enquête 1 et des 12 248 dans l'enquête 2) confirme les constatations des précédentes enquêtes, à savoir un profil clinique d'effets indésirables rapportés avec LEVOTHYROX® NF semblable à celui de LEVOTHYROX® AF, mais avec une fréquence de signalement totalement inattendue.

L'analyse des données ne permet pas d'identifier d'éventuels patients à risque et ne permet pas de proposer d'hypothèse à la survenue de ces effets.

Propositions

Comme cela avait déjà été discuté au CTPV du 30 janvier 2018, les résultats de cette nouvelle enquête font la démonstration que les données de pharmacovigilance, de nature déclarative par définition, même en nombre très important, ne permettent plus de progresser sur ce dossier et de formuler des hypothèses. Le rapporteur propose de poursuivre la surveillance des patients traités par spécialités à base de lévothyroxine dans le cadre d'un programme de surveillance de pharmacovigilance adapté, intégrant la détection automatisée de signal, l'analyse de tous les cas marquants, et la présentation régulière en comité technique.

Références

Auradou Olivier. Lévothyrox : une étude a identifié la molécule qui pourrait être à l'origine des effets indésirables. La dépêche.fr. publié le 14/06/2018 à 16:32. MAJ le 15/06/2018 à 13h48.

Dextrothyroxine. Drugdex Evaluations. IBM Micromedex®. Consulté le 21 juin 2018.

The coronary drug project research group. The coronary drug project. Findings leading to further modifications of its protocol with respect to dextrothyroxine. JAMA 1972; 220(7):996-1008.

Young WF Jr, Gorman CA, Jiang NS, Machacek D, Hay ID. L-thyroxine contamination of pharmaceutical D-thyroxine: probable cause of therapeutic effect. Clin Pharmacol Ther 1984; 36(6):781-7.

ANNEXES

Annexe 1 : Principaux EI déclarés dans les 14 101 observations de la BNPV sur la période du 01/12/2017 au 17/04/2018, classés par SOC et par fréquence (les SOC décrits représentent 1% ou plus des EI rapportés et les EI listés représentent 1% ou plus du total des EI dans le SOC concerné)

	Nombre total d'EI	% EI dans le SOC	% EI dans le total
Genrl	12787		16,1%
Fatigue	6753	52,8%	8,5%
Asthénie	3002	23,5%	3,8%
Douleur	524	4,1%	0,7%
Malaise	512	4,0%	0,6%
Troubles de la démarche	222	1,7%	0,3%
Sensation de froid	209	1,6%	0,3%
Sensation de nervosité	180	1,4%	0,2%
Douleur thoracique	174	1,4%	0,2%
Sensation d'état anormal	136	1,1%	0,2%
Pleurs	132	1,0%	0,2%
Nerv	10885		13,7%
Céphalée	4959	45,6%	6,2%
Amnésie	955	8,8%	1,2%
Perturbation de l'attention	954	8,8%	1,2%
Migraine	851	7,8%	1,1%
Atteinte de la mémoire	570	5,2%	0,7%
Trouble de l'équilibre	433	4,0%	0,5%
Somnolence	343	3,2%	0,4%
Tremblement	310	2,8%	0,4%
Sensation vertigineuse	268	2,5%	0,3%
Fourmillements	185	1,7%	0,2%
Paresthésie	163	1,5%	0,2%
Sommeil de mauvaise qualité	140	1,3%	0,2%
Musc	10868		13,7%
Contractures musculaires	3975	36,6%	5,0%
Myalgie	2448	22,5%	3,1%
Arthralgie	2259	20,8%	2,8%
Extrémités douloureuses	874	8,0%	1,1%
Dorsalgie	199	1,8%	0,3%
Tendinite	177	1,6%	0,2%
Faiblesse musculaire	156	1,4%	0,2%
Psych	10758		13,6%
Insomnie	3674	34,2%	4,6%
Irritabilité	1528	14,2%	1,9%
Dépression	1284	11,9%	1,6%
Trouble du sommeil	947	8,8%	1,2%
Anxiété	593	5,5%	0,7%
Troubles affectifs	496	4,6%	0,6%
Nervosité	370	3,4%	0,5%
Humeur dépressive	243	2,3%	0,3%
Humeur modifiée	155	1,4%	0,2%
Sauts d'humeur	151	1,4%	0,2%
Agression	147	1,4%	0,2%
Stress	119	1,1%	0,1%
Gastr	7895		9,9%
Nausée	1919	24,3%	2,4%
Diarrhée	1191	15,1%	1,5%
Trouble gastro-intestinal	844	10,7%	1,1%
Douleur abdominale	787	10,0%	1,0%
Constipation	583	7,4%	0,7%
Douleur abdominale haute	378	4,8%	0,5%
Dyspepsie	369	4,7%	0,5%
Distension abdominale	316	4,0%	0,4%
Vomissement	232	2,9%	0,3%
Bouche sèche	192	2,4%	0,2%
Trouble de la motricité gastro-intestinale	172	2,2%	0,2%
Douleur gastro-intestinale	116	1,5%	0,1%
Flatulence	99	1,3%	0,1%
Reflux gastro-oesophagien	94	1,2%	0,1%
Trouble gastrique	87	1,1%	0,1%
Skin	6514		8,2%
Alopécie diffuse	3052	46,9%	3,8%
Alopécie	1128	17,3%	1,4%
Hyperhidrose	838	12,9%	1,1%
Prurit	429	6,6%	0,5%
Sécheresse cutanée	191	2,9%	0,2%
Sueurs nocturnes	105	1,6%	0,1%
Rash	97	1,5%	0,1%
Onychoclasie	95	1,5%	0,1%
Urticaire	84	1,3%	0,1%
Eczéma	67	1,0%	0,1%
Inv	5247		6,6%
Poids augmenté	2236	42,6%	2,8%
TSH sanguine normale	940	17,9%	1,2%
TSH sanguine augmentée	618	11,8%	0,8%
Poids diminué	386	7,4%	0,5%
TSH sanguine diminuée	333	6,3%	0,4%
TSH sanguine	329	6,3%	0,4%
TSH sanguine anormale	112	2,1%	0,1%
Ear	4960		6,3%
Vertige	4662	94,0%	5,9%
Acouphène	209	4,2%	0,3%

Card	2489		3,1%
Palpitations	1509	60,6%	1,9%
Tachycardie	635	25,5%	0,8%
Arythmie	161	6,5%	0,2%
Angine de poitrine	43	1,7%	0,1%
Trouble cardiaque	38	1,5%	0,0%
Extrasystoles	27	1,1%	0,0%
Bradycardie	25	1,0%	0,0%
Vasc	1791		2,3%
Bouffée de chaleur	1185	66,2%	1,5%
Hypertension	323	18,0%	0,4%
Hypotension	165	9,2%	0,2%
Froideur des extrémités	24	1,3%	0,0%
Hématome	21	1,2%	0,0%
Eye	1624		2,0%
Vision trouble	733	45,1%	0,9%
Défauts visuels	291	17,9%	0,4%
Sécheresse oculaire	127	7,8%	0,2%
Douleur oculaire	106	6,5%	0,1%
Baisse de l'acuité visuelle	65	4,0%	0,1%
Trouble de l'oeil	64	3,9%	0,1%
Irritation oculaire	29	1,8%	0,0%
Photophobie	21	1,3%	0,0%
Asthénopie	20	1,2%	0,0%
Gonflement oculaire	19	1,2%	0,0%
Augmentation de la sécrétion lacrymale	19	1,2%	0,0%
Resp	1056		1,3%
Dyspnée	667	63,2%	0,8%
Toux	59	5,6%	0,1%
Trouble respiratoire	42	4,0%	0,1%
Douleur oropharyngée	38	3,6%	0,0%
Epistaxis	31	2,9%	0,0%
Dysphonie	30	2,8%	0,0%
Etouffement	29	2,7%	0,0%
Sensation de gorge serrée	16	1,5%	0,0%
Irritation de la gorge	16	1,5%	0,0%
Gorge sèche	14	1,3%	0,0%
Asthme	12	1,1%	0,0%
Total général	79360	100,0%	100,0%

Annexe 2 : Répartition par SOC de tous les EI déclarés dans les 185 cas graves codés « décès, mise en jeu du pronostic vital, incapacité-invalidité, anomalies congénitales » issus de la requête de la Base Nationale de Pharmacovigilance

Description des EI par SOC	
	Total EI
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	177
Fatigue	91
Asthénie	20
Douleur	12
Malaise	11
Troubles de la démarche	5
Sensation de froid	4
Douleur thoracique	4
Oedèmes périphériques	4
Gêne thoracique	3
Sensation de nervosité	3
Fièvre	3
Gonflement périphérique	2
Sensation de modification de la température corporelle	1
Sensation de chaud	1
Intolérance à la température	1
Sensation d'état anormal	1
Affection aggravée	1
Détérioration générale de l'état de santé	1
Oedème de la face	1
Hernie	1
Sensation d'oppression	1
Inefficacité médicamenteuse	1
Tuméfaction	1
Douleur d'origine inflammatoire	1
Xérose	1
Pleurs	1
Sécheresse muqueuse	1
Affections du système nerveux	139
Céphalée	44
Perturbation de l'attention	15
Migraine	13
Amnésie	7
Atteinte de la mémoire	6
Paresthésie	5
Trouble de l'équilibre	5
Somnolence	5
Tremblement	3
Syncope	3
Radiculopathie	2
Gêne de la tête	2
Perte de conscience	2
Fourmillements	2
Dysgueusie	2
Hémi-anopsie homonyme	1
Coma	1
Quadriparésie	1
Sciatique	1
Douleur neuromusculaire	1
Endormissement soudain	1
Aphasie	1
Dysesthésie	1
Sommeil de mauvaise qualité	1
Céphalée de tension	1
Sensation vertigineuse	1
Dysarthrie	1
Syndrome du canal carpien	1
Hémiplégie	1
Syndrome des jambes sans repos	1

Hémorragie cérébrale	1
Syndrome sérotoninergique	1
Hypoesthésie	1
Trouble de la parole	1
Accident cérébrovasculaire	1
Troubles psychomoteurs	1
Névralgie faciale	1
Paralysie faciale	1
Affections psychiatriques	133
Insomnie	35
Dépression	23
Trouble du sommeil	13
Irritabilité	11
Anxiété	7
Troubles affectifs	6
Etat confusionnel	5
Nervosité	4
Idées suicidaires	3
Stress	2
Symptôme psychiatrique	2
Suicide	2
Apathie	2
Dépression majeure	2
Diminution de la libido	2
Sautes d'humeur	2
Tentative de suicide	1
Automutilation intentionnelle	1
Anomalie du comportement	1
Paranoïa	1
Attaque de panique	1
Fatigue mentale	1
Trouble du comportement social	1
Humeur dépressive	1
Trouble psychotique bref avec facteur de stress marqué	1
Agression	1
Délire de persécution	1
Symptôme dépressif	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	107
Contractures musculaires	33
Myalgie	26
Arthralgie	21
Extrémités douloureuses	9
Tendinite	3
Dorsalgie	2
Faiblesse musculaire	2
Rhumatisme articulaire aigu	1
Raideur articulaire	1
Trismus	1
Trouble musculaire	1
Rhabdomyolyse	1
Contractions fasciculaires	1
Douleur de la mâchoire	1
Arthropathie	1
Douleur ligamentaire	1
Atrophie musculaire	1
Douleur musculosquelettique du thorax	1
Affections gastro-intestinales	97
Nausée	18
Diarrhée	15
Trouble gastro-intestinal	14
Vomissement	13
Douleur abdominale	9
Dyspepsie	6
Constipation	3
Bouche sèche	3
Trouble de la motricité gastro-intestinale	2

Douleur gastro-intestinale	2
Trouble gastrique	2
Colite	2
Reflux gastro-oesophagien	1
Distension abdominale	1
Douleur abdominale haute	1
Dysphagie	1
Pancréatite aiguë	1
Gêne buccale	1
Colite ischémique	1
Hyperchlorhydrie	1
Investigations	85
Poids augmenté	21
TSH sanguine augmentée	18
Poids diminué	13
TSH sanguine normale	11
TSH sanguine	7
TSH sanguine diminuée	5
Créatine phosphokinase sanguine augmentée	2
TSH sanguine anormale	2
Pression artérielle diminuée	2
Pression artérielle augmentée	1
Fréquence cardiaque augmentée	1
Tri-iodothyronine diminuée	1
Thyroxine diminuée	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	66
Alopécie diffuse	26
Alopécie	10
Hyperhidrose	10
Sécheresse cutanée	3
Sueurs nocturnes	3
Onychoclasie	3
Prurit	2
Rash	2
Rash maculopapuleux	1
Madarose	1
Rash prurigineux	1
Erythème	1
Irritation cutanée	1
Rash maculeux	1
Onychomadèse	1
Affections de l'oreille et du labyrinthe	57
Vertige	54
Acouphène	2
Surdité	1
Affections cardiaques	47
Palpitations	14
Tachycardie	11
Trouble cardiaque	5
Arythmie	4
Fibrillation auriculaire	3
Infarctus du myocarde	2
Flutter cardiaque	1
Péricardite	1
Épaississement de la valve pulmonaire	1
Insuffisance aortique	1
Bradycardie	1
Insuffisance cardiaque	1
Angine de poitrine	1
Myocardite	1
Affections vasculaires	33
Bouffée de chaleur	12
Hypertension	9
Hypotension	6
Trouble artériel	1
Variation de la pression artérielle	1

Trouble veineux	1
Hématome	1
Pâleur	1
Infarctus	1
Affections oculaires	19
Vision trouble	8
Défauts visuels	4
Douleur oculaire	2
Sensation anormale dans l'oeil	1
Trouble de l'oeil	1
Diplopie	1
Sécheresse oculaire	1
Irritation oculaire	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	18
Appétit diminué	11
Diabète	2
Hyperkaliémie	1
Goutte	1
Hypoglycémie	1
Déshydratation	1
Diabète sucré déséquilibré	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	17
Dyspnée	9
Trouble respiratoire	3
Trouble pulmonaire	1
Toux	1
Asthme	1
Embolie pulmonaire	1
Pneumopathie d'inhalation	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	9
Chute	6
Intoxication volontaire	1
Rupture d'un tendon	1
Entorse d'un ligament	1
Problèmes de produit	8
Problème de formule du produit	8
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	6
Rupture prématurée des membranes	2
Restriction de croissance foetale	2
Mort foetale	1
Nouveau-né prématuré	1
Affections hématologiques et du système lymphatique	5
Thrombopénie	2
Anémie hémolytique de type froide	1
Anémie	1
Anémie hémolytique	1
Actes médicaux et chirurgicaux	4
Hospitalisation	3
Opération de la vésicule biliaire	1
Affections hépatobiliaires	4
Lithiase biliaire	1
Lésion hépatocellulaire	1
Hépatalgie	1
Hépatite cholestatique	1
Affections du rein et des voies urinaires	3
Insuffisance rénale	1
Syndrome néphrotique	1
Insuffisance rénale aiguë	1
Affections des organes de reproduction et du sein	2
Trouble menstruel	1
Menstruation retardée	1
Affections congénitales, familiales et génétiques	2
Sténose pylorique	1
Reliquat du canal vitello-intestinal	1
Infections et infestations	2
Grippe	1

Gingivite	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	1
Tumeur thyroïdienne	1
Affections endocriniennes	1
Hyperthyroïdie	1
Affections du système immunitaire	1
Hypersensibilité	1