

RAPPORT final du 25/01/2018

Enquête officielle (2^{ème} présentation)

**LEVOTHYROX®
levothyroxine
Laboratoire Merck**

Présenté en Comité technique de pharmacovigilance le 30 janvier 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(s) de la dernière présentation en CTPV	10/10/2017

TABLE DES MATIERES

Introduction	6
1- Généralités sur LEVOTHYROX® (levothyroxine)	7
1.1 Pharmacocinétique et pharmacodynamie.....	7
1.1.1 Caractéristiques de la molécule.....	7
1.1.2 Interprétation des valeurs de TSH.....	7
1.1.3 Facteurs influençant l'efficacité de la Lévothyroxine et la valeur de la TSH.....	7
1.2 Population cible, Indication(s) et posologie	7
1.3 Avis de la HAS.....	8
2- Objectif du présent rapport.....	8
3- Méthodes	8
3.1 Données du laboratoire :	8
3.2 Données de la BNPV	9
Une détection automatique des signaux au sein des données de la BNPV a été réalisée par l'ANSM le et transmise avec les résultats des requêtes.	9
3.3 Méthodologie d'analyse des cas	9
4- Résultats	11
4.1 Chiffres de vente-Données d'exposition	11
4.2 Données de pharmacovigilance	12
4.2.1 Cas notifiés au laboratoire.....	12
4.2.2 Cas notifiés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance	14
4.3 Données de la littérature.....	36
5- Discussion des résultats.....	37
6- Conclusions et propositions du CRPV	39

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

LEVOTHYROX® est une spécialité contenant de la lévothyroxine sodique autorisée depuis plus de 30 ans en France (seule spécialité de lévothyroxine disponible sous forme comprimé jusqu'en octobre 2017). Ses indications sont l'hypothyroïdie et les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH. Aujourd'hui, on estime à environ 2,6 millions le nombre de personnes traitées par LEVOTHYROX® en France. Afin de garantir une stabilité plus importante de la teneur en substance active tout le long de la durée de conservation du médicament, le laboratoire Merck a réalisé, à la demande de l'ANSM, une modification de la formule de LEVOTHYROX®. 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 élargissent l'objectif initial de l'étude et conduisent à analyser l'ensemble des effets indésirables rapportés. Le présent rapport poursuit l'analyse des cas selon le même schéma que l'enquête initiale présentée au comité technique de pharmacovigilance du 10 octobre 2017.

Méthodes

Les données globales issues des bases de données du laboratoire Merck sur la période du 11/09/2017 au 30/11/2017 et les données de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) sur la période du 15/09/2017 au 30/11/2017 ont été analysées. Les cas de décès et les cas marquants transmis au comité technique de PV ont été pris en compte jusqu'au 09/01/2018. Les données issues de la BNPV ont été analysées selon 2 approches : i) une approche globale par l'analyse du nombre de cas et la description des effets indésirables (EI) par classe organe ; ii) une approche approfondie au cas par cas des observations évoquant une dysthyroïdie, par l'identification et l'analyse des observations pour lesquelles la chronologie de prise de LEVOTHYROX® NF et des valeurs de TSH sont documentées (la TSH étant le marqueur le plus sensible d'un déséquilibre thyroïdien).

Principaux résultats et discussion

Au total, 14 271 cas ont été rapportés sous LEVOTHYROX® NF par le laboratoire (dont des doublons avec les données de la BNPV qu'il n'a pas été possible d'identifier) et 12 248 cas dans la BNPV (dont 4 030 cas comportant une information sur le bilan thyroïdien). Le nombre de signalement d'EI avec LEVOTHYROX® NF est inédit, avec un effet amplificateur du portail de signalement et des réseaux sociaux. Sur la période de l'enquête, le pourcentage de patients signalant des EI avec LEVOTHYROX® NF est estimé à 0,75% des patients exposés. L'analyse globale des données de pharmacovigilance ne met pas en évidence d'effets nouveaux depuis la première enquête, en termes de nature et de gravité des cas. Les EI les plus fréquemment rapportés dans les observations sont : fatigue/ asthénie, céphalées, insomnie, vertiges, dépression, myalgies/arthralgies, alopecie. Ces effets étaient déjà rapportés avec LEVOTHYROX® AF mais leur fréquence de notification est en revanche très augmentée. L'analyse des cas de décès ne permet pas la mise en évidence de nouveaux effets indésirables pour LEVOTHYROX® NF. Sont signalés des cas de dépression avec idées suicidaires et suicide, mais insuffisamment documentés pour conclure sur le rôle de LEVOTHYROX® NF.

L'analyse détaillée des cas de la BNPV avec une TSH documentée avant et après passage à LEVOTHYROX® NF (1 745 observations sur 4 030) a de nouveau permis d'identifier d'authentiques cas d'hypothyroïdie (23% des cas) ou d'hyperthyroïdie (10% des cas) confirmés par des valeurs de TSH en dehors des normes attendues. Ces effets, affectant des patients vraisemblablement sensibles à de très faibles variations de doses (et sans que des facteurs puissent permettre la prédiction de ce risque individuel), étaient attendus, avaient fait l'objet d'une information par l'ANSM dès mars 2017 et avaient motivé l'ouverture de l'enquête. Cependant, la grande majorité des observations (67%) concerne des patients qui présentent des EI avec des valeurs de TSH dans les normes attendues. Et comme dans l'enquête 1, le profil des EI rapportés est similaire quel que soit le sous-groupe, associant des symptômes aspécifiques, évocateurs à la fois d'hypo- et d'hyperthyroïdie. Une amélioration des symptômes était rapportée par 20% des patients.

Conclusions et propositions

Cette enquête, intégrant plus de 12 000 déclarations déclarées aux CRPV (en complément des 5 062 déjà analysées préalablement) confirme les constatations de la précédente enquête, 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 confirme la survenue possible de déséquilibre thyroïdien, pour un nombre restreint de patients, au changement de LEVOTHYROX® AF vers NF. Elle confirme 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. Une discussion des données de cette enquête, particulièrement les cas graves, devra être menée au sein d'un groupe de travail intégrant les sociétés savantes. Ces données devront également être mises en regard de celles des études menées par le pôle « Epidémiologie des produits de santé » de l'ANSM sur la base médico-administrative du SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie), comprenant une étude d'utilisation et une étude de risque.

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- Généralités sur LEVOTHYROX® (levothyroxine)

1.1 Pharmacocinétique et pharmacodynamie

1.1.1 Caractéristiques de la molécule

La majorité des hormones produites par la thyroïde est la thyroxine (T4) convertie en triiodothyronine (T3) qui est la forme biologiquement active. Auparavant extraite de thyroïdes d'animaux, la lévothyroxine (LT4) est obtenue par synthèse. L'hormonothérapie substitutive se fait par palier de doses, souvent de 25 µg, mais pouvant s'ajuster par des paliers de 12,5 µg chez des patients sensibles à de faibles variations de doses. La posologie quotidienne moyenne définie par l'OMS est de 150 µg en une dose journalière. La demi-vie plasmatique de la LT4 est de 7 jours. Ainsi, **l'état d'équilibre de la LT4 substitutive est atteint quatre à six semaines après un ajustement de dose**. La posologie est à adapter en fonction des résultats du dosage de la TSH (Thyroid Stimulating Hormon ou Thyrotropine). En effet, **la concentration sérique de TSH est le marqueur le plus sensible d'une dysfonction thyroïdienne**. Une faible variation des doses de la LT4 peut faire varier significativement la TSH, ce qui classe la LT4 dans les molécules à marge thérapeutique étroite (ou dite à « dose critique »). Une fois l'équilibre atteint, un dosage de TSH tous les six mois, voire tous les ans, est suffisant pour surveiller le traitement (Jonklaas et al 2014).

1.1.2 Interprétation des valeurs de TSH

Le dosage de TSH est essentiel au diagnostic et au suivi des désordres thyroïdiens. La TSH est sécrétée par l'hypophyse de façon continue mais avec des variations nyctémérales (pic à l'endormissement). L'heure de prélèvement entre 8h et 18h permet d'éviter ces variations. Les dosages utilisent des méthodes immunologiques dites de 3^{ème} génération, extrêmement fiables, avec une sensibilité fonctionnelle $\leq 0,02$ mUI/L. Cependant, les résultats de TSH peuvent dépendre de la trousse de dosage utilisée et les normes admises peuvent varier selon les études.

La cible consensuelle d'une hormonothérapie substitutive est une valeur de TSH comprise entre 0,4 et 4 mUI/L. La cible thérapeutique peut varier en fonction de la population, comme les sujets âgés et les femmes enceintes. Jonklaas et al conseillent une cible de TSH entre 4 et 6 mUI/L chez les sujets âgés de plus de 70 ans (Jonklaas 2014). Dans le cadre d'un traitement freinateur de la TSH (comme les cancers thyroïdiens différenciés), les valeurs cibles de la TSH peuvent être inférieures à 0,4 mUI/L (Jonklaas 2016).

1.1.3 Facteurs influençant l'efficacité de la Lévothyroxine et la valeur de la TSH

L'observance du traitement par LT4 est évidemment primordiale pour la bonne efficacité de ce traitement chronique avec prise régulière du traitement chaque jour à la même heure. Des situations cliniques et/ou pathologiques, comme la grossesse, l'obésité, le début d'un traitement hormonal substitutif chez la femme ménopausée ou une hospitalisation peuvent faire augmenter les valeurs de TSH. Des interactions médicamenteuses ou avec l'alimentation sont connues pour entraîner une augmentation de la TSH, comme par exemple les sels de fer et de calcium, les anti-acides, les anti-convulsivants inducteurs enzymatiques, les compléments en soja.

1.2 Population cible, Indication(s) et posologie

La lévothyroxine est indiquée dans les hypothyroïdies ou dans les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH. Les situations où la TSH doit être freinée sont les goîtres, les nodules et les cancers thyroïdiens différenciés.

En France, l'incidence annuelle de l'hypothyroïdie avérée est estimée à 4/1000 chez les femmes et inférieure à 1/1000 chez les hommes (SFE-HAS 2007). La revue Prescrire cite les chiffres de 0,1 à 2% des adultes qui présenteraient une hypothyroïdie avérée, précisant que cette pathologie est 5 à 8 fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (Rev Prescrire 2015).

1.3 Avis de la HAS

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités et sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux a été soumise à la HAS pour les spécialités LEVOTHYROX® comprimé sécable, destinées à remplacer à terme les présentations disponibles jusqu'à mars 2017. La commission de la transparence de la HAS a souligné dans son avis du 22 mars 2017 que la nouvelle formule se caractérise notamment par la suppression d'un excipient à effet notoire, le lactose. La commission a considéré que le service médical rendu par ces nouvelles présentations de LEVOTHYROX® était important dans les indications de l'AMM, sans que ces présentations n'apportent une amélioration du service médical rendu (ASMR V). La Commission a rendu un avis favorable à un remboursement à 65% et a souhaité la mise à disposition de conditionnements en boîtes de 90 comprimés pour les dosages de 75 à 200 microgrammes de LEVOTHYROX®, plus adaptés à la chronicité du traitement.

2- Objectif du présent rapport

Pour accompagner la mise à disposition de LEVOTHYROX® nouvelle formule (NF) prévue le 27 mars 2017, l'ANSM a adressé au titulaire d'AMM un courrier de mise en enquête le 1er mars 2017. L'objectif 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 élargissent l'objectif initial de l'étude et conduisent à analyser l'ensemble des effets indésirables rapportés. Un premier rapport d'enquête 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. Le présent rapport complète donc l'analyse initiale grâce aux données saisies après ces dates.

3- Méthodes

3.1 Données du laboratoire :

Pour remplir l'objectif initial de l'enquête, au regard des bonnes pratiques de pharmacovigilance, les données requises auprès du laboratoire dans le courrier de mise en enquête du 1^{er} mars 2017 étaient les suivantes :

- Une extraction de tous les cas graves et non graves répondant aux requêtes Standardised MedDRA Query (SMQ) « thyroid dysfunction » et « medication errors », ainsi que les cas répondant aux termes High Level Term (HLT) « Overdoses » et « Underdoses » ;
- Un envoi en temps réel de tous les cas graves au rapporteur et à l'ANSM ;

- Un envoi mensuel de tous les cas graves et non graves, accompagnés des chiffres de vente et des données d'exposition.

Pour ce nouveau rapport, l'ANSM a demandé le 2 novembre 2017 au laboratoire de fournir les documents suivants :

- Un récapitulatif quantitatif global de tous les effets indésirables survenus en France classés par System Organ Class (SOC) ainsi que le nombre de cas correspondant (en distinguant les cas graves des cas non graves) pour la période du 27/03/2017 au 30/11/2017 inclus (avec individualisation de la période du 11/09/2017 au 30/11/2017) et pour lesquels LEVOTHYROX® est codé en imputabilité OMS suspect ou interaction ;
- 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.
- Le résultat de la détection de signal faite par le laboratoire sur la dernière période (11/09/2017 au 30/11/2017) incluant une description et les fréquences des EI en disproportion
- Les données de ventes
- Les données d'exposition

Le laboratoire a également fourni un document intitulé « Benefit-Risk Evaluation Report Levothyroxine NF/Lévothyrox® 26 mar 2017 to 20 oct 2017 » en date du 22/11/2017.

3.2 Données de la BNPV

Deux types de requêtes ont été réalisés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) (dictionnaire MedDRA version 19.1) :

- Une requête dite « large » permettant 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 15/09/2017 au 30/11/2017 (date de saisie initiale du cas dans sa version approuvée)
- Une requête selon la SMQ large « dysfonctionnement thyroïdien » ainsi que les effets codés en Preferred Term (PT) « TSH sanguine » et PT « TSH sanguine normale », permettant d'identifier les cas graves et non graves pour lesquels LEVOTHYROX® est codé en imputabilité OMS suspect ou interaction sur la période du 15/09/2017 au 30/11/2017 (date de saisie initiale du cas dans sa version approuvée).

Une détection automatique des signaux au sein des données de la BNPV a été réalisée par l'ANSM le et transmise avec les résultats des requêtes.

3.3 Méthodologie d'analyse des cas

Les cas ont été analysés selon deux approches :

- une approche globale par l'analyse du nombre de cas et la 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).

- une approche approfondie au cas par cas des observations de la BNPV évoquant une dysthyroïdie, permettant d'identifier les observations pour lesquelles la chronologie de prise de LEVOTHYROX® NF et des valeurs de TSH sont documentées.

L'analyse des cas repose sur le postulat que la TSH est le marqueur le plus sensible d'un déséquilibre thyroïdien, permettant le diagnostic et le suivi de la pathologie (Jonklaas et al 2014). Si les valeurs de TSH restent dans les normes chez des patients présentant des EI suspectés d'être en lien avec LEVOTHYROX® NF, alors ces EI ne seraient pas directement imputables à un déséquilibre de la pathologie thyroïdienne. Dans le cas contraire (TSH déséquilibrée en dehors des normes), le rôle de LEVOTHYROX® NF dans ce déséquilibre peut être envisagé.

Les éléments suivants, précisés sur le site du réseau des CRPV et sur le portail de déclaration du ministère à partir du mois d'Août pour tout patient souhaitant faire un signalement, sont indispensables à l'analyse de chaque dossier :

- la date de début de prise de LEVOTHYROX® NF,
- les résultats des dosages de TSH effectués avant la prise de LEVOTHYROX® NF et depuis le changement de formulation avec les dates auxquelles ont été faits ces dosages et les normes du laboratoire ayant réalisé le dosage.

L'état d'équilibre de la lévothyroxine substitutive étant atteint quatre à six semaines après un ajustement de dose, l'interprétation des variations de valeurs de TSH n'est possible qu'à partir de 4 semaines après un changement. Les normes de TSH du laboratoire figurant dans chaque dossier ont été retenues; si ces normes étaient manquantes, alors des normes consensuelles de [0,4 – 4] mUI/L ont été utilisées (Jonklaas et al 2014). La date entre le début de LEVOTHYROX® NF et la dernière date de TSH connue ne devait pas excéder un an (recommandation de réaliser une TSH tous les ans pour les patients traités).

Comme dans la première enquête, les observations documentées (chronologie précisée et délai d'un mois entre le changement de formule et une valeur de TSH) ont été réparties en 3 sous-groupes :

- Sous-groupe « Hypothyroïdie »
TSH normale avant le changement
délai \geq 1 mois entre le changement et TSH > normale
- Sous-groupe « Hyperthyroïdie »
TSH normale avant le changement
délai \geq 1 mois entre le changement et TSH < normale
- Sous-groupe « TSH normale »
TSH normale avant le changement
délai \geq 1 mois entre le changement et TSH = normale

L'objectif de ces regroupements est de décrire les manifestations cliniques présentes dans chacun des sous-groupes, en présence ou non d'une dysthyroïdie confirmée biologiquement et d'identifier d'éventuels facteurs de risque sur les variables disponibles (âge, sexe, indication de LEVOTHYROX®, doses utilisées, ...).

Il faut noter que les observations non documentées (chronologie et/ou valeurs de TSH ininterprétables ou manquantes) ne peuvent pas être prises en compte pour cette partie de l'analyse mais sont incluses dans l'analyse globale.

4- Résultats

4.1 Chiffres de vente-Données d'exposition

L'évolution du nombre de boîtes vendues de LEVOTHYROX® AF et NF tous dosages confondus de janvier 2017 au 30 novembre 2017 est illustrée par la figure 1.

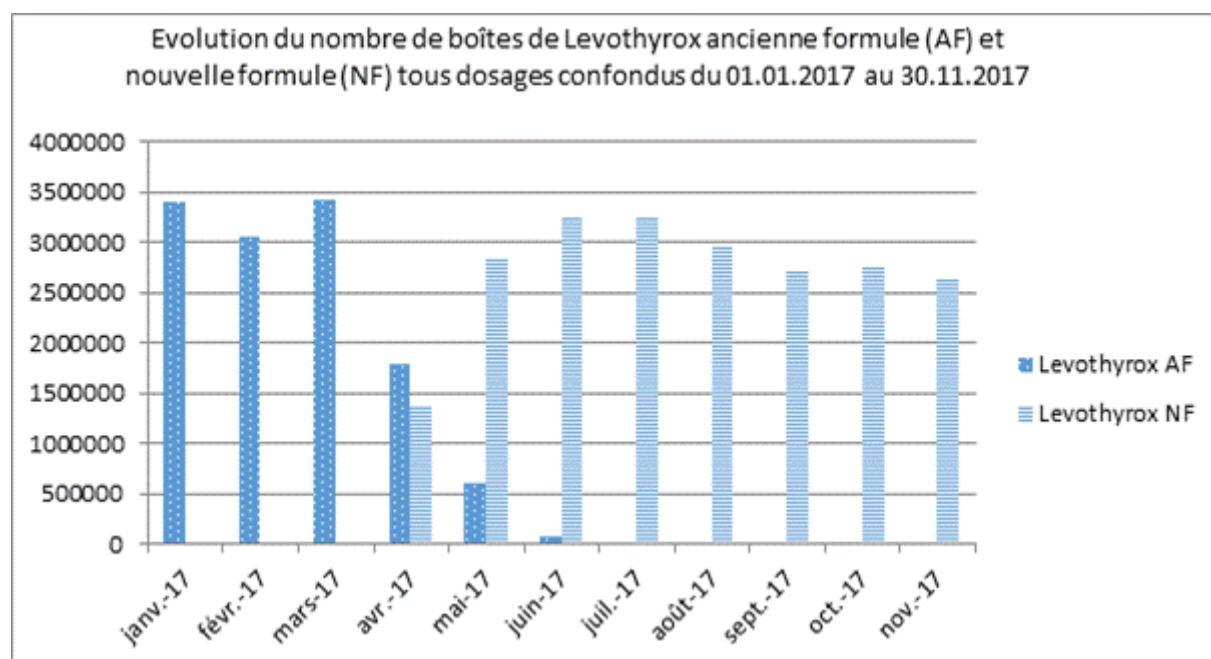
La dose quotidienne moyenne (DDD) de lévothyroxine est évaluée par l'OMS à 150 µg. Les données d'exposition transmises par le laboratoire sont exprimées en traitement-mois calculées par le ratio : nombre de microgrammes de lévothyroxine vendus / 150 µg * 30, estimant ainsi un nombre de personnes-mois exposées de 1 500 000 sur la période considérée.

Les données de remboursement de l'Assurance-Maladie fournissent des chiffres plus précis pour la France : ainsi, entre janvier et juin 2017, 2 528 847 personnes ont eu au moins un remboursement de LEVOTHYROX® NF (données enquête 1). Par ces chiffres, on estime une dose quotidienne moyenne utilisée en France de 100 µg, dose cohérente avec la pratique courante.

En appliquant cette DDD de 100 µg aux chiffres de vente du laboratoire sur la période d'intérêt, la population exposée est estimée à environ **2,3 millions**.

Le nombre de signalements saisis par les CRPV du 27/03/2017 au 30/11/2017 et pris en compte dans les 2 rapports d'enquête est de 17 310 (5 062 dans l'enquête 1 et 12 248 dans le présent rapport = enquête 2). Le pourcentage de patients signalant des effets indésirables potentiellement en lien avec LEVOTHYROX®NF peut donc être estimé à **0,75% des patients exposés**.

Figure 1



4.2 Données de pharmacovigilance

4.2.1 Cas notifiés au laboratoire

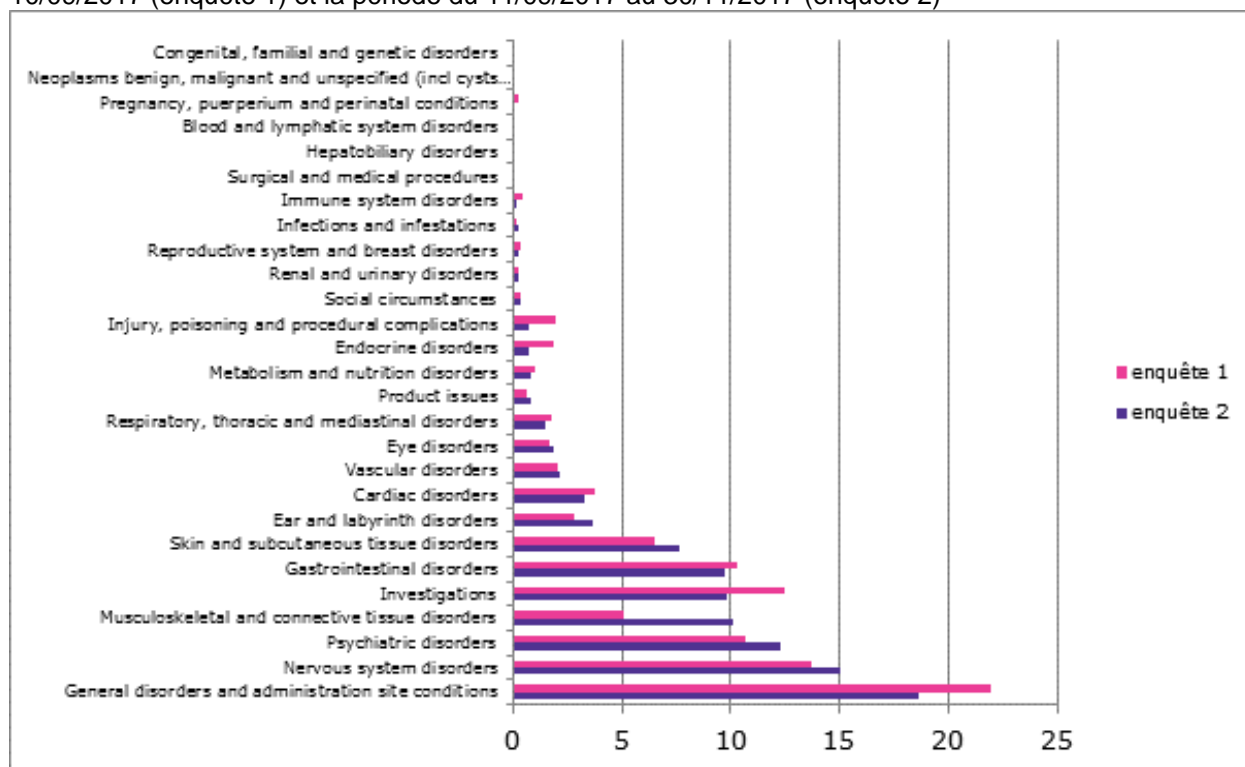
L'identification des observations en doublon, au sein des données propres au laboratoire, mais également avec les données déclarées par les patients aux CRPV, n'a pas été possible pour l'ensemble des cas. Ainsi, comme dans la première enquête, les chiffres globaux des cas saisis par le laboratoire seront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

Période d'intérêt du 11/09/2017 au 30/11/2017

Sur la période du 11/09/2017 au 30/11/2017, un total de 14 271 cas (totalisant 66 103 EI) concernant LEVOTHYROX® NF a été déclaré au laboratoire ; 35,7 % des cas étaient codés avec un critère de gravité selon les guidelines de pharmacovigilance en vigueur.

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

Figure 2 : Nombre d'EI par SOC (%) rapportés au laboratoire Merck sur la période du 27/03/2017 au 10/09/2017 (enquête 1) et la période du 11/09/2017 au 30/11/2017 (enquête 2)



Les EI les plus représentés, par SOC et ordre décroissant de fréquence, sur la période d'intérêt, sont les suivants (voir Annexe 1 et Figure 2) :

- 1- Troubles généraux : Fatigue / Asthénie / Malaise
- 2- Affections du système nerveux : Céphalées-migraines / Vertiges / Troubles de la mémoire et de l'attention
- 3- Affections psychiatriques : Insomnie / Dépression – idées suicidaires / Anxiété / Irritabilité / Nervosité
- 4- Affections musculo-squelettiques : Myalgies / Arthralgies / Contractures musculaires / 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

On n'observe pas de différence avec les EI principaux décrits dans l'enquête 1.

Il faut noter que les cas du laboratoire sont en général peu documentés, qu'ils sont parfois extraits de témoignages sur les réseaux sociaux et que les informations contenues dans certains cas ne permettent pas d'identifier un patient.

Sur la période considérée, le laboratoire a dénombré 14 cas de décès dont 9 transmis par l'ANSM (et décrit dans le paragraphe 4.2.2 au niveau « focus sur les cas graves » pages 21-23. Les 5 cas (dont 2 concernent le même patient) enregistrés par le laboratoire sont issus des réseaux sociaux ou d'articles de presse.

- Cas : accident vasculaire cérébral (AVC) fatal chez une femme (âge ?)
- Cas : crise cardiaque fatale chez une personne (sexe ? âge ?)
- Cas : effets indésirables (sans précision) et mort inexplicée chez une femme (âge ?)
- Cas : effets indésirables (sans précision) ayant entraîné le décès chez une femme de 55 ans

Ces observations sont trop peu documentées (manquent l'âge, les antécédents, la date de début de LEVOTHYROX® NF, la date de survenue des effets indésirables) pour juger de l'implication de LEVOTHYROX® NF.

Un nouveau cas de décès a été enregistré par le laboratoire après le 30.11.2017 et transmis au CRPV le 22.12.2017 (cas) : il s'agit d'une observation recueillie dans la presse régionale où était évoqué le cas d'un patient de 38 ans traité par LEVOTHYROX® NF, s'est suicidé. Aucune autre information n'est disponible.

Dans le rapport évaluant le Bénéfice/Risque de LEVOTHYROX® NF sur la période du 26.03.2017 au 20.10.2017, le laboratoire conclut que les effets indésirables rapportés avec LEVOTHYROX® NF sont cohérents avec le profil de sécurité déjà connu pour LEVOTHYROX® AF et que de nouveaux signaux de sécurité n'ont pas été mis en évidence. Ce rapport souligne la part des notifications-patients (92,8% des cas contre 7,2% d'observations confirmées médicalement). Il est également précisé que les EI des cas confirmés médicalement sont tout à fait comparables aux EI déjà décrits plus haut.

Dans ce même rapport sont mentionnés les risques importants potentiels pour LEVOTHYROX® (quelle que soit la formulation) : mésusage pour perte de poids, ostéoporose et convulsions chez des patients épileptiques. Malgré le nombre inédit en pharmacovigilance de déclarations sous LEVOTHYROX® NF sur une courte période, le laboratoire ne retient pas de signal émergent sur ces effets.

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

4.2.2 Cas notifiés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Les requêtes effectuées le 05/12/2017 sur les cas saisis dans la BNPV entre le 15/09/2017 et le 30/11/2017 ont permis de retrouver **12 248 observations** par la requête « large » et **4 030 observations** par la requête « SMQ ».

- **Résultats de la requête « large »**

Au sein des 12 248 cas, dont la répartition est présentée dans le tableau 1, ont été recensés 67 748 effets indésirables.

Tableau 1 : Nombre de cas extraits de la BNPV pour la période du 15/09/2017 au 30/11/2017 par la requête « large » (requête effectuée le 05/12/2017)

Nombre total de cas	12 248
Non graves	9 554
Décès	10
Mise en jeu pronostic vital	12
Hospitalisation / prolongation	223
Incapacité / invalidité	92
Anomalies congénitales	2
Autre situation médicale grave	2355

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

Une analyse détaillée des cas codés « décès », « mise en jeu du pronostic vital », « anomalies congénitales », « hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation » et « incapacité ou invalidité » a été réalisée, conformément à l'enquête 1. Un point sur les idées suicidaires a été ajouté à la suite d'un signalement d'un décès par suicide en décembre 2017 (hors période d'enquête).

Les cas signalés par les patients représentent 89,7% des déclarations.

La plupart de ces cas ne sont pas documentés sur les valeurs de TSH et/ou l'exposition à LEVOTHYROX® AF ou LEVOTHYROX® NF.

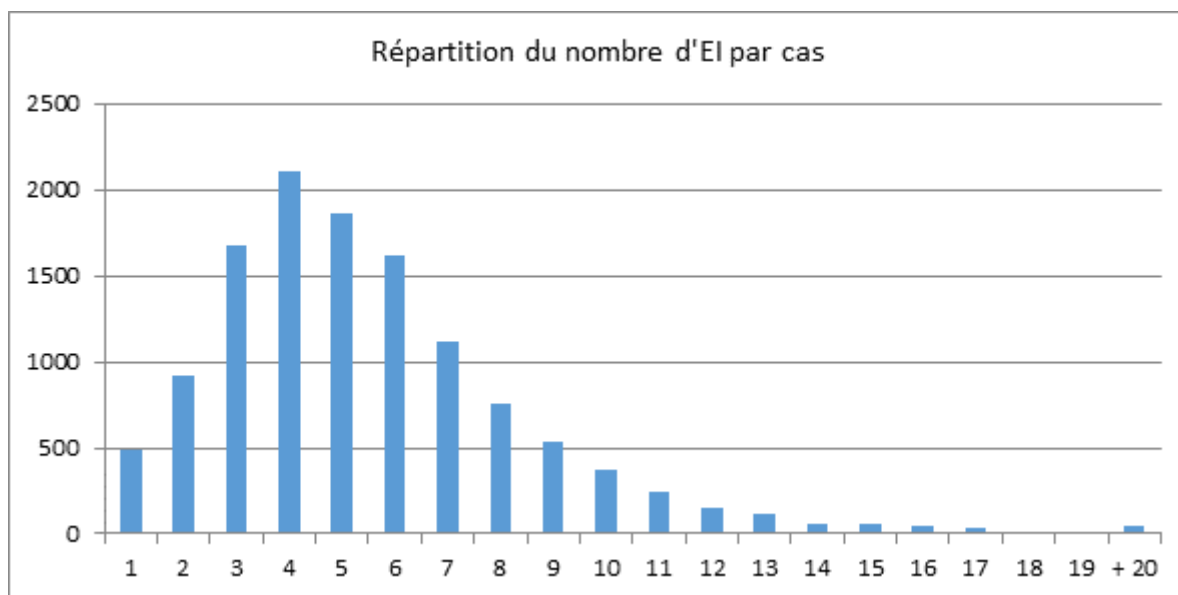
Les caractéristiques démographiques de la population concernée sont les suivantes :

- 90,4 % de femmes et 9,6 % d'hommes
- âge moyen = 55+/- 13 ans [min 5 ans - max 96 ans]

Le nombre de cas pédiatriques est de 17 (pour des âges allant de 5 à 14 ans).

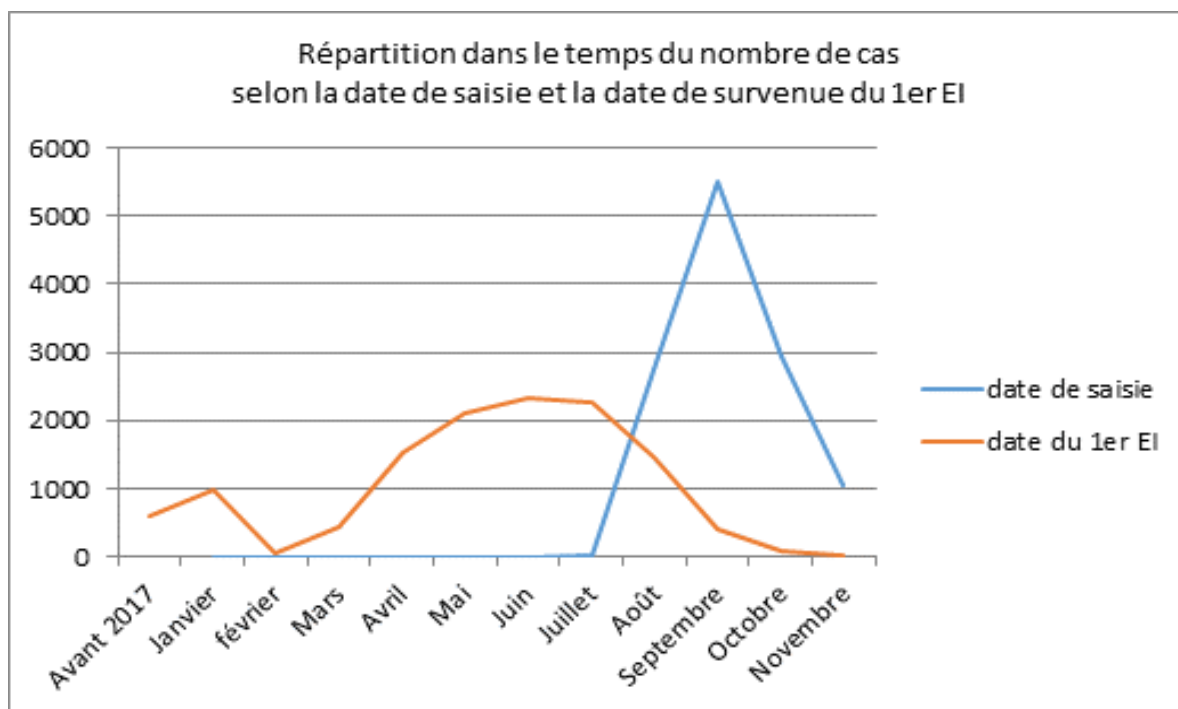
Les patients signalent en moyenne 5 EI [min =1 ; max = 36] (Figure 3).

Figure 3 : Répartition du nombre d'EI par cas



La figure 4 reprend l'évolution dans le temps du nombre de signalements saisis dans la BNPV, selon la date de saisie et la date de survenue du 1^{er} EI déclaré par les patients. On observe une diminution très importante du nombre de signalements saisis (donc déclarés) depuis octobre 2017 et un pic de survenue des effets en juin-juillet 2017, ce qui laisse supposer que, si les patients présentent des effets indésirables sous LEVOTHYROX® NF, ces effets se manifestent rapidement après le changement LEVOTHYROX® AF vers LEVOTHYROX® NF.

Figure 4



La nature et le nombre des principaux EI dans chaque SOC sont les suivants (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) :

SOC	Nombre total de cas	% EI dans le SOC	% EI dans le total
Genrl	10783		15,9%
Fatigue	6395	59,3%	9,4%
Asthénie	2029	18,8%	3,0%
Malaise	428	4,0%	0,6%
Douleur	337	3,1%	0,5%
Douleur thoracique	173	1,6%	0,3%
Sensation de froid	144	1,3%	0,2%
Troubles de la démarche	138	1,3%	0,2%
Sensation d'état anormal	137	1,3%	0,2%
Nerv	9308		13,7%
Céphalée	4206	45,2%	6,2%
Perturbation de l'attention	823	8,8%	1,2%
Amnésie	728	7,8%	1,1%
Migraine	721	7,7%	1,1%
Atteinte de la mémoire	477	5,1%	0,7%
Sensation vertigineuse	465	5,0%	0,7%
Trouble de l'équilibre	336	3,6%	0,5%
Tremblement	331	3,6%	0,5%
Somnolence	205	2,2%	0,3%
Paresthésie	156	1,7%	0,2%
Fourmillements	147	1,6%	0,2%
Sommeil de mauvaise qualité	103	1,1%	0,2%
Psych	8969		13,2%
Insomnie	3020	33,7%	4,5%
Irritabilité	1233	13,7%	1,8%
Dépression	1025	11,4%	1,5%
Trouble du sommeil	826	9,2%	1,2%
Anxiété	531	5,9%	0,8%
Nervosité	300	3,3%	0,4%
Troubles affectifs	296	3,3%	0,4%
Humeur dépressive	274	3,1%	0,4%
Sautes d'humeur	144	1,6%	0,2%
Humeur modifiée	130	1,4%	0,2%
Agression	128	1,4%	0,2%
Stress	95	1,1%	0,1%
Musc	8017		11,8%
Contractures musculaires	2816	35,1%	4,2%
Myalgie	1910	23,8%	2,8%
Arthralgie	1529	19,1%	2,3%
Extrémités douloureuses	627	7,8%	0,9%
Dorsalgie	171	2,1%	0,3%
Faiblesse musculaire	149	1,9%	0,2%
Tendinite	118	1,5%	0,2%
Raideur musculosquelettique	88	1,1%	0,1%
Gêne dans un membre	88	1,1%	0,1%
Cervicalgie	85	1,1%	0,1%
Gastr	6859		10,1%
Nausée	1641	23,9%	2,4%
Diarrhée	1056	15,4%	1,6%
Trouble gastro-intestinal	803	11,7%	1,2%
Douleur abdominale	656	9,6%	1,0%
Constipation	554	8,1%	0,8%
Douleur abdominale haute	371	5,4%	0,5%
Dyspepsie	309	4,5%	0,5%
Distension abdominale	295	4,3%	0,4%
Vomissement	232	3,4%	0,3%
Bouche sèche	161	2,3%	0,2%
Trouble de la motricité gastro-intestinale	129	1,9%	0,2%
Douleur gastro-intestinale	87	1,3%	0,1%

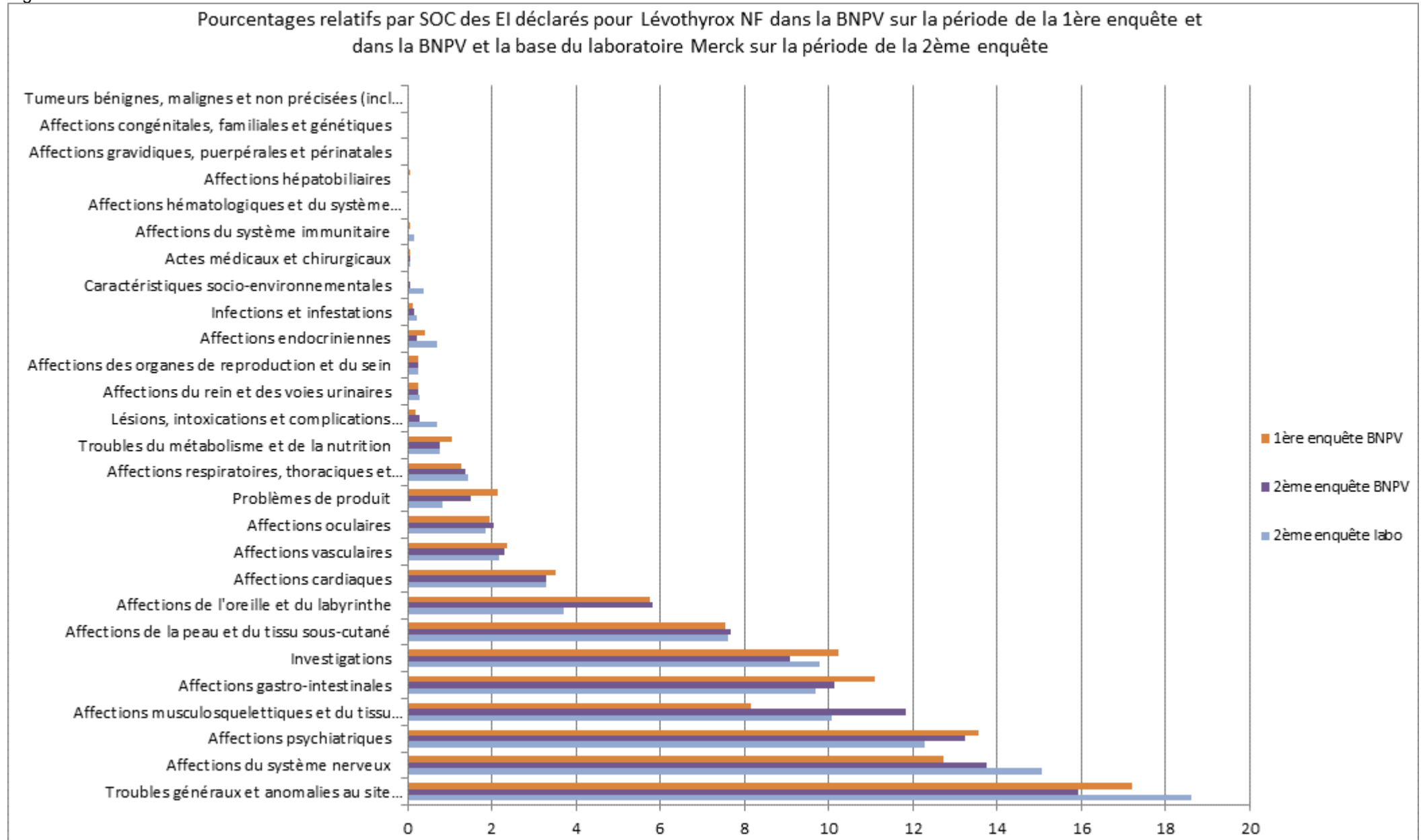
Reflux gastro-oesophagien	74	1,1%	0,1%
Inv	6149		9,1%
Poids augmenté	2017	32,8%	3,0%
TSH sanguine augmentée	1173	19,1%	1,7%
TSH sanguine normale	1061	17,3%	1,6%
TSH sanguine diminuée	572	9,3%	0,8%
TSH sanguine	571	9,3%	0,8%
Poids diminué	364	5,9%	0,5%
TSH sanguine anormale	100	1,6%	0,1%
Skin	5191		7,7%
Alopécie diffuse	1889	36,4%	2,8%
Alopécie	1261	24,3%	1,9%
Hyperhidrose	827	15,9%	1,2%
Prurit	345	6,6%	0,5%
Sécheresse cutanée	125	2,4%	0,2%
Sueurs nocturnes	113	2,2%	0,2%
Rash	72	1,4%	0,1%
Urticaire	63	1,2%	0,1%
Eczéma	55	1,1%	0,1%
Ear	3945		5,8%
Vertige	3739	94,8%	5,5%
Acouphène	169	4,3%	0,2%
Card	2220		3,3%
Palpitations	1253	56,4%	1,8%
Tachycardie	621	28,0%	0,9%
Arythmie	149	6,7%	0,2%
Extrasystoles	53	2,4%	0,1%
Trouble cardiaque	47	2,1%	0,1%
Angine de poitrine	27	1,2%	0,0%
Bradycardie	25	1,1%	0,0%
Vasc	1552		2,3%
Bouffée de chaleur	1016	65,5%	1,5%
Hypertension	247	15,9%	0,4%
Hypotension	165	10,6%	0,2%
Hématome	23	1,5%	0,0%
Eye	1383		2,0%
Vision trouble	627	45,3%	0,9%
Défauts visuels	261	18,9%	0,4%
Douleur oculaire	100	7,2%	0,1%
Sécheresse oculaire	92	6,7%	0,1%
Baisse de l'acuité visuelle	40	2,9%	0,1%
Trouble de l'oeil	38	2,7%	0,1%
Irritation oculaire	26	1,9%	0,0%
Photophobie	18	1,3%	0,0%
Gonflement oculaire	17	1,2%	0,0%
Sensation anormale dans l'oeil	17	1,2%	0,0%
Asthénopie	16	1,2%	0,0%
Oedème palpébral	15	1,1%	0,0%
Augmentation de la sécrétion lacrymale	14	1,0%	0,0%
Gêne oculaire	14	1,0%	0,0%
Prod	1012		1,5%
Problème de formule du produit	970	95,8%	1,4%
Problème de forme du produit	38	3,8%	0,1%
Resp	918		1,4%
Dyspnée	562	61,2%	0,8%
Toux	47	5,1%	0,1%
Douleur oropharyngée	44	4,8%	0,1%
Trouble respiratoire	39	4,2%	0,1%
Dysphonie	35	3,8%	0,1%
Etouffement	19	2,1%	0,0%
Sensation de gorge serrée	16	1,7%	0,0%
Epistaxis	16	1,7%	0,0%
Dyspnée d'effort	13	1,4%	0,0%
Asthme	12	1,3%	0,0%
Irritation de la gorge	12	1,3%	0,0%
Oedème pharyngé	11	1,2%	0,0%

L'analyse globale des EI par SOC permet de montrer que les effets les plus souvent rapportés dans les observations sont :

- Fatigue/asthénie
- Céphalées-migraine/perturbation de l'attention/amnésie
- Insomnie-troubles du sommeil/irritabilité/dépression
- Contractures musculaires/myalgies/arthralgies
- Nausées/diarrhées
- Prise de poids/TSH augmentée
- Alopécie/hyperhidrose
- Vertiges
- Palpitations
- Troubles visuels

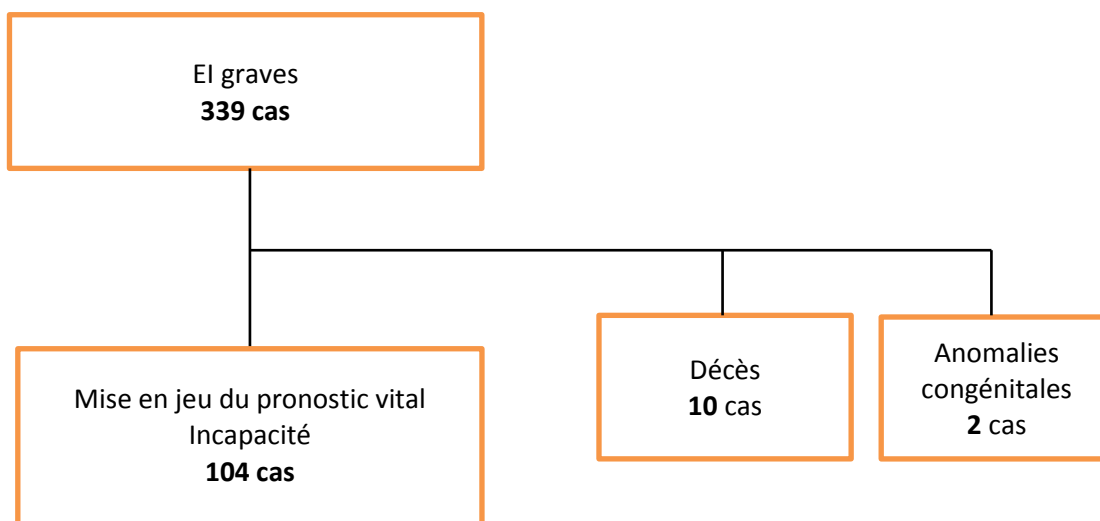
La figure 5 représente les pourcentages relatifs par SOC des EI saisis dans la BNPV, analysés dans l'enquête 1 et des EI saisis dans la BNPV et la base du laboratoire Merck, analysés dans le présent rapport (enquête 2). Les profils des EI déclarés sont comparables entre les deux enquêtes et les données du laboratoire (qui sont possiblement des doublons des observations de la BNPV).

Figure 5



Focus sur les cas graves issus de la requête large sur la période d'étude (15/09/2017 au 30/11/2017)

Ces cas ont été sélectionnés sur les critères de gravité suivants : hospitalisation, incapacité, mise en jeu du pronostic vital, décès et anomalies congénitales (339 cas, soit 2,8% de l'ensemble des cas).



La description complète des EI par SOC pour les 140 cas graves médicalement confirmés (140/339) est présentée en Annexe 2. Les principaux effets rapportés sont de même nature que les effets déjà décrits pour LEVOTHYROX® NF dans l'enquête 1 et le présent rapport, à savoir :

- Fatigue/asthénie/malaise
- Céphalées-migraine/perturbation de l'attention
- Insomnie /dépression
- TSH augmentée/prise de poids/TSH diminuée
- Nausées/diarrhées
- Contractures musculaires/myalgies/arthralgies
- Palpitations/tachycardie
- Alopécie/hyperhidrose
- Vertiges
- Troubles visuels

Cas codés décès

Ces cas ont fait l'objet d'une veille particulière depuis le début de l'enquête de pharmacovigilance en mars 2017. Cinq cas ont déjà été pris en compte dans le rapport d'octobre 2017.

✓ **Sur la période du 15.09.2017 au 30.11.2017 sont identifiés 10 cas :**

*** 4 cas insuffisamment documentés**

: malaise et décès inexpliqué chez une patiente de 85 ans traitée par LEVOTHYROX® (pas de précision sur la formulation)

: mort inexplicée chez un patient de 47 ans, diabétique de type 1, hypertendu, ayant présenté fatigue, céphalées et diarrhées sous LEVOTHYROX® NF (débutée en 2017 sans précision).

: mort fœtale (hyperclarté nuccale et arrêt de l'activité cardiaque) deux mois après la découverte de sa grossesse (terme ?) chez une femme de 41 ans traitée par LEVOTHYROX® NF (effets à type de crampes douloureuses chez la patiente).

: mort fœtale à 5 mois de grossesse chez une patiente de 35 ans traitée par LEVOTHYROX® (pas de précision sur la formulation) suite à un cancer de la thyroïde.

*** 6 cas documentés avec autres étiologies envisageables**

: hématome sous-dural sur traumatisme crânien et décès après une chute (sans malaise) chez un patient de 83 ans traité en autres par clopidogrel et LEVOTHYROX® (pas de précision sur la formulation)

: mort fœtale par interruption médicale de grossesse à 21 semaines d'aménorrhée (SA) chez une patiente de 38 ans traitée par chimiothérapie pour cancer du sein (5 FU – cyclophosphamide – épirubicine – docétaxel) pour malformations congénitales multiples. Grossesse découverte fortuitement à 20 SA. Prise de LEVOTHYROX® (pas de précision sur la formulation).

: insuffisance respiratoire aiguë et décès chez une patiente de 49 ans avec de lourds antécédents (trisomie 21, épilepsie, HTAP, syndrome d'Eisenmenger, insuffisance respiratoire chronique) et de nombreux médicaments.

: pneumopathie (infectieuse ou aggravation de la pneumopathie interstitielle diffuse) et décès chez une patiente de 73 ans aux antécédents de tuberculose, de polyarthrite rhumatoïde (traitée par méthotrexate et corticoïdes) et de pneumopathie interstitielle diffuse. Traitement par LEVOTHYROX® NF depuis 1 mois.

: embolie pulmonaire et décès chez une femme de 48 ans aux antécédents familiaux de thrombose veineuse profonde, sous LEVOTHYROX® NF depuis 3 mois (TSH à 4,78 mUI/L et T4 à 15,2 pmol/L deux semaines avant le décès).

: arrêt cardiaque chez une patiente de 80 ans hospitalisée pour altération de l'état général (diagnostic de dermatomyosite), ayant de lourds antécédents médicaux (cardiaques en particulier). Pas de valeur de TSH.

Pour aucun de ces cas, on ne peut retenir ou exclure formellement LEVOTHYROX® NF.

✓ **Depuis le gel de la base de données pour le présent rapport, 5 cas de décès ont été identifiés sur la période du 01.12.2017 au 09.01.2018 :**

: mort fœtale à 30 SA chez une patiente recevant LEVOTHYROX® NF depuis 1 mois. TSH normales et adaptées au terme durant la grossesse. Diagnostic retenu : funiculite nécrosante secondaire à une striction.

: mort inexplicée chez une femme de 31 ans exposée à LEVOTHYROX® NF 2 mois avant son décès (lévothyroxine d'origine italienne au moment du décès ?).

: décès par suicide chez une femme de 52 ans, aux antécédents de dépression et d'hypothyroïdie congénitale supplémentée par LEVOTHYROX® AF 150 µg/j, en cours de traitement par paroxétine. Exposition à LEVOTHYROX® NF au printemps 2017 s'accompagnant de symptômes d'hyperthyroïdie (troubles du sommeil, céphalées, anxiété et TSH à 0,04 mUI/L). Diminution des doses à 132,5 puis 125 µg/j, permettant une normalisation de la TSH mais sans disparition des symptômes. En octobre, switch sur EUTHYROX® puis L-THYROXIN HENNING®. Le 1^{er} décembre, TSH normale basse à 0,4 mUI/L mais perte de poids et persistance des troubles du sommeil et de l'anxiété. Diminution des doses de lévothyroxine à 112,5 µg/j et prescription d'alprazolam. Décès par suicide le 7 décembre.

: décès par suicide d'une femme de 76 ans. Exposition à LEVOTHYROX® (formulation non précisée) et début des symptômes potentiellement antérieurs à LEVOTHYROX® NF (angoisse, fatigue, anorexie, perte de poids, vertiges, troubles de la marche, insomnie). Procédure en cours.

: décès par infarctus du myocarde (IDM) chez une patiente de 77 ans, avec un antécédent d'IDM avec pose de stent. Exposition à LEVOTHYROX® NF en avril 2017, s'accompagnant de crises d'angoisse et d'une perte de poids. IDM en juin 2017. TSH dans les valeurs normales.

De nouveau, pour aucun de ces cas, on ne peut retenir ou exclure formellement LEVOTHYROX® NF.

Le cas de suicide a conduit à réaliser un point dédié sur les effets codés « idées suicidaires » et présenté pages 25-28 de ce rapport.

Cas codés Anomalies Congénitales

: patiente souffrant d'une maladie de Basedow traitée par antithyroïdiens et LEVOTHYROX® (pas de précision ni sur la formulation ni sur les dates d'exposition aux différents médicaments pendant la grossesse). Atrésie de l'œsophage et trachéomalacie chez l'enfant à la naissance.

: Retard de croissance intra-utérin (RCIU) diagnostiqué à 27 SA + 5 jours après une FIV alors que la maman de 37 ans est traitée par propranolol et LEVOTHYROX® (NF ?). Antécédents de fausses couches à répétition. RCIU d'origine vasculaire. TSH normales et adaptées au terme. LEVOTHYROX® remplacé par L-Thyroxine. Césarienne en urgence à 31 SA.

Cas codés Mise en jeu du pronostic vital – Incapacité (104 cas)

- Cas médicalement confirmés (n=39)

Pour la plupart de ces observations, il s'agit de tableaux aspécifiques, mais néanmoins identiques, de fatigue, vertiges, céphalées, troubles gastro-intestinaux, état dépressif ou dépression, irritabilité, insomnie, douleurs musculaires et articulaires qui entraînent pour la plupart des patients une incapacité à marcher, à se déplacer, à assurer les activités de la vie quotidienne, à conduire ainsi que des arrêts de travail.

Les délais d'apparition sont variables, en général de quelques jours jusqu'à 2 mois après la mise sous LEVOTHYROX® NF.

Dans ces cas, la TSH est normale pour 13 cas, augmentée pour 5 cas, non interprétable pour 9 cas (valeurs de TSH avant la nouvelle formule non précisées ou TSH déjà anormale avant la mise sous LEVOTHYROX® NF) et non disponible pour 12 cas,

En analyse individuelle, 3 observations ont retenu l'attention :

- Une observation qui rapporte un INR augmenté sous fluindione au moment de l'introduction de LEVOTHYROX® NF sans effet indésirable associé mais qui correspond à une interaction médicamenteuse décrite dans les monographies de ces 2 médicaments (précaution d'emploi)
- Une observation rapporte des douleurs musculaires après quelques jours d'introduction de LEVOTHYROX® NF, qui disparaissent rapidement après l'arrêt et qui sont réapparues à chaque nouvelle réintroduction de LEVOTHYROX® NF, la TSH étant normale
- Une observation dans laquelle la responsabilité de LEVOTHYROX® NF n'a pas été retenue puisqu'il s'agit d'une fibrillation atriale apparue dans les suites d'une anesthésie loco-régionale dans le cadre d'une opération du canal carpien

L'analyse de ces effets indésirables ayant entraîné une incapacité ou une mise en jeu du pronostic vital (le codage mise en jeu du pronostic vital étant peu homogène) ne montre pas de tableau symptomatique particulier mais relève plutôt des effets indésirables déjà décrits avec le

LEVOTHYROX® à savoir : douleurs articulaires, douleurs musculaires, vertiges, fatigue, insomnie, anxiété, troubles gastro-intestinaux...

- Non médicalement confirmés (n=65)

Dans ces observations, on retrouve la description d'un tableau aspécifique mais commun (identique à celui des observations graves confirmées médicalement) à type de vertiges, fatigue intense, asthénie, altération de la concentration, dépression, douleurs musculaires, douleurs articulaires, épuisement. Ces observations ont occasionné pour la plupart un arrêt de travail (N =54). Elles sont moins précises cependant puisque la date d'introduction de LEVOTHYROX® NF est rarement mentionnée, la TSH n'est pas précisée pour 50 observations, elle est normale pour 9 observations, anormale pour 2 observations et non interprétable pour 2 autres.

Analyse individuelle :

- Quatre observations sont chronologiquement difficiles à interpréter : 3 pour lesquelles les symptômes sont présents avant la mise à disposition de la nouvelle formule et l'une pour laquelle, la spécialité mentionnée n'était pas sur le marché au moment de l'observation .

- Une observation difficile à analyser qui rapporte des douleurs au cœur et un tiraillement du bras gauche ayant duré 30 min. Pas d'hospitalisation, pas d'information sur des examens complémentaires. Le traitement a été arrêté, pas de date pour LEVOTHYROX® NF, pas de TSH fournie

L'analyse de ces cas non confirmés médicalement n'apporte pas d'élément nouveau à ceux dont on dispose par ailleurs.

Au total, il ne ressort pas de l'analyse de ces 104 observations d'effets indésirables graves « incapacité/invalidité ou mise en jeu du pronostic vital » de signal particulier mais met en exergue le poids de ces EI en termes de gêne dans la vie quotidienne rapportée par les patients (conduite et marche notamment).

Cas mentionnant des EI uniquement listés dans les cas graves (39 cas)

- 8 sont déjà décrits dans d'autres sections de ce paragraphe : décès et anomalies congénitales idées suicidaires
- 17 n'ont pas été retenus, soit en raison d'absence d'EI ; soit en raison d'EI survenue avant LEVOTHYROX® NF ; soit en raison d'une intoxication volontaire avec le traitement d'un tiers ; soit en raison d'autres médicaments suspects plus vraisemblables ou de contexte physiopathologique expliquant mieux l'apparition de l'EI ; soit en raison de symptômes sans gravité s'intégrant dans le tableau « classique » des observations LEVOTHYROX® de cette enquête
- 2 concernent des cas grossesses très peu documentés (1 œuf clair et 1 RCIU sur IVG médicamenteuse non efficace)
- 12 observations ont été analysées pour leurs effets indésirables particuliers :
 - : chute avec fracture du col du fémur chez une patiente de 53 ans, rapportant entre autres un épuisement total et des troubles de l'équilibre et de la vue suite au changement pour LEVOTHYROX® NF. TSH à 6 mUI/L.

- : hépatite aiguë en septembre 2017 à trois mois de LEVOTHYROX® NF. Premiers symptômes en mars 2017 (asthénie importante, un inconfort intestinal), fibroscopie en avril normale, diagnostic en juin : hépatite aiguë sans prurit, pas d'explication à cette hépatite. Modification de posologie de LEVOTHYROX® en janvier 2017, introduit en 1986, NF en mai 2017. Chronologie douteuse.
- : épanchement pleural un mois après la NF de LEVOTHYROX®. Arrêt de travail et nombreuses hospitalisations et examens. Le médecin traitant ne retient pas l'étiologie médicamenteuse. Diagnostic de spondylarthropathie avec probables manifestations pleurales de la maladie. Il est à noter que, en juillet 2017 la TSH est augmentée, elle est > à 9 et qu'elle est normalisée en août, < 2.
- : pancréatite aiguë chez une femme traitée par LEVOTHYROX® depuis mars 2015 à la suite d'une insuffisance thyroïdienne induite par amiodarone. Diarrhées depuis 2015, mise en évidence d'une calcification intra-pancréatique en avril 2017 et en septembre 2017, hospitalisation pour une pancréatite aiguë secondaire à la pancréatite chronique, secondaire à la calcification. En novembre 2017, nouvelle épisode de pancréatite aiguë. L'écho-abdominale et scanner confirme cette calcification.
- : début avril 2017, fatigue et diurèse importante alors que LEVOTHYROX® NF aurait été instauré. Changement de posologie fin avril et début mai, insomnie, œdèmes des membres inférieurs. Hospitalisée mi-mai en néphrologie devant l'aggravation des œdèmes, elle est hypertendue, le bilan est en faveur d'un syndrome néphrotique impur en lien avec une glomérulonéphrite extra-membraneuse de type 1. Modification du traitement par LEVOTHYROX®, ré-hospitalisée un mois plus tard en néphrologie pour poursuite d'exploration de sa GEM, pression artérielle contrôlée par un IEC. Amélioration modérée de la protéinurie, persistance de l'hypo-albuminémie, toujours des œdèmes. En juillet, maux de tête et transit accéléré. La posologie de LEVOTHYROX® est augmentée, et un mois plus tard l'albuminémie et la protéinurie s'améliorent. Début septembre, céphalées, diarrhées, chute de cheveux, diurèse importante, irritabilité et hypertension. La posologie de LEVOTHYROX® est de nouveau augmentée, aucune étiologie n'est retrouvée pour la GEM. Le changement de spécialité de lévothyroxine permet la disparition des insomnies, chute de cheveux, nervosité, diminution des céphalées et œdèmes. Un mois plus tard, toujours sous L-THYROXINE SERB®, l'hypertension s'est améliorée et il y a une amélioration franche du syndrome néphrotique. La TSH était supérieure à 10 en mai 2017, diminution progressive en juin – août avec une ré-augmentation en octobre >10 et diminution en novembre > 6.
- : congestion pulmonaire décrite au milieu d'un tableau de vertiges, nausées, vomissement, céphalées, douleurs articulaires, sensation de brûlures aux jambes et aux pieds, troubles de la vue, irritabilité, perte de mémoire, insomnie, bouffées de chaleur, sueur au visage, grande fatigue, sécheresse de la bouche, sensation de soif ayant entraîné un arrêt de travail, un isolement et un hospitalisation. Pas plus d'information fournie sur ce dossier.
- : AVC en août 2017 sans signe avant-coureur, constat 3 semaines plus tard d'une arythmie auriculaire avec association d'accès rapide et d'épisodes lents inférieurs à 40bpm ayant conduit à la pose d'un pace-maker. La patiente rapporte depuis le mois de juin une très grande fatigue inhabituelle, mise sur le compte du LEVOTHYROX® (pas de précision sur la formule).
- : 9 jours après la mise sous LEVOTHYROX® NF, apparition d'une douleur rétrosternale avec élévation des troponines à 200 et une onde T négative pico latérale, l'échographie cardiaque montre une hypokinésie apicale, le diagnostic de Tako Tsubo est confirmé avec une absence d'autre étiologie favorisant l'évènement.

- : pancréatite aiguë avec une lipasémie >600, avec une TSH < 0.01 chez une patiente mal équilibrée sous LEVOTHYROX® NF. Le lendemain, lipase normalisée, pas d'informations complémentaires.
- : patiente suivie pour une maladie de Hashimoto, sous LEVOTHYROX®, a présenté à une date non précisée, perte de cheveux, mal de cœur, mal dans les jambes, problèmes digestifs, arrêt cardiaque, coma 8 jours. Pas de documentation pour ce dossier.
- : infarctus le 09/11, syndrome coronaire aigu ST - sur lésions de la RVP, mécanisme incertain, 2 malformations artérioveineuses pulmonaires et la présence d'un foramen ovale perméable. Patiente sous LEVOTHYROX® pour rupture de la tige pituitaire. Depuis l'été 2017, maux de tête, fatigue, irritabilité, douleurs, vertige, crampes d'estomac, pas de facteur de risque identifié ni étiologie retrouvée. Pas de TSH.
- : migraines débutant à J 15 de LEVOTHYROX® NF, triptan quotidien, aggravation en septembre et hospitalisation pour un tableau subaigu de céphalées et phonophobie. Mise en évidence d'une hypertension artérielle. Scanner cérébral, angioscanner cérébral, électroencéphalogramme normaux. Test à l'ANEXATE® (flumazenil) négatif. Ponction lombaire normale. Pas de syndrome inflammatoire, d'hyperleucocytose, d'anomalies du ionogramme. IRM cérébrale sans argument pour une pathologie vasculaire ischémique ou hémorragique récente ou pour une encéphalite. Remplacement de LEVOTHYROX® NF par L-THYROXINE SERB® puis EUTHYROX® : la patiente va beaucoup mieux pour les céphalées pulsatiles et photo-phonophobique. Céphalées orthostatiques amélioratives sous traitement symptomatique. TSH normale.

Peuvent être retenus comme effets inattendus la chute (survenant dans les suites d'EI comme fatigue extrême, vertiges, ...) et la glomérulonéphrite extra-membraneuse d'étiologie néanmoins inconnue. Les migraines et l'HTA sont des EI décrits avec LEVOTHYROX® AF ou NF, et le cas présenté ci-dessus évolue favorablement à l'arrêt de LEVOTHYROX® NF.

Point sur les cas codés « idées suicidaires, tentative de suicide, suicide »

Suite à la déclaration à un CRPV d'un premier cas de suicide pour une patiente traitée par LEVOTHYROX®, postérieurement à la période d'enquête du présent rapport, le rapporteur a demandé à l'ANSM d'extraire l'ensemble des cas de troubles psychiatriques à type d'idées suicidaires, tentative de suicide et autres termes compris dans le HLG T « Comportements suicidaires et prédispositions à l'automutilation NCA » pour toute spécialité de lévothyroxine en suspect ou interaction, sans restriction sur la période, que les cas soient validés ou non validés (pour être au plus près en temps réel des déclarations).

Les résultats de la requête, réalisée le 04/12/2017, étaient les suivants : 99 cas validés et 9 cas non validés, soit un total de 107 cas (une observation, , se retrouvant dans les 2 groupes).

NB : Un nouveau cas de suicide a été rapporté en janvier 2018 : , et est décrit dans les cas de décès déclarés après la période d'enquête page 21.

On dénombre par la requête :

- 7 cas ne concernant pas LEVOTHYROX® NF
 - o 4 cas chez des patients traités par LEVOTHYROX® AF et 1 cas de tentative de suicide chez un patient non exposé ayant ingéré les médicaments de sa grand-mère (dont LEVOTHYROX®AF ;)

- 2 cas concernant la levothyroxine Biogaran
- 20 cas déjà analysés dans l'enquête 1 (période du 27/03/2017 au 15/09/2017)
- 80 cas (mais avec une observation en doublon pour une patiente ayant déclaré deux fois), soit 79 cas qui sont pris en compte dans le présent rapport

Sur les 20 cas déjà pris en compte dans l'enquête 1, aucune observation n'était suffisamment documentée pour permettre une conclusion sur l'imputabilité de LEVOTHYROX® NF dans la survenue des idées suicidaires qui sont déclarées par les patients, déclarations mentionnant en plus des idées suicidaires un grand nombre d'autres effets comme les diarrhées, chute de cheveux, vertiges, fatigue, ...

Sur les 79 cas analysés dans cette deuxième enquête, là encore, la majorité des observations n'est pas assez documentée pour permettre de retenir ou d'exclure LEVOTHYROX® NF dans la survenue des idées suicidaires et dépression grave (pas de dates précises de début de LEVOTHYROX® NF, EI ayant débuté avant la mise à disposition de LEVOTHYROX® NF, pas de valeurs de TSH, aucune précision clinique relative aux seuls effets psychiatriques).

Certaines observations (21/79), un peu plus documentées, sont détaillées dans le tableau 2 suivant :

Tableau 2 : description des cas pour lesquels sont codés des EI « idées suicidaires »

N° cas	Sexe	Age	Atcd psychiatriques ou ttt en cours	EI d'intérêt / nombre total d'EI déclarés	Posologie	Délai de survenue / NF	Valeurs de TSH mUI/L	Evolution
	F	61	Alimémazine, paroxétine, lorazépam	Idées suicidaires Dépression TS /15	125	1 mois	0,12 avant la NF	Amélioration quand switch AF
	F	29	Non précisé	Idées suicidaires Dépression /20	75	Qqs jours	3,6 avant NF 4,08 2 mois après	Amélioration notable en qqs jours après switch L-thyroxine gouttes
	F	61	Fibromyalgie	Idées suicidaires / 10	175	2 jours	0,099 avant la NF Normalisation 1 mois après arrêt NF	Non rétablie
confirmé médicalement	F	54	Tentative de suicide	Idées suicidaires Dépression /8	150	1 mois	Aucune valeur avant 0,01 1mois après début NF	Hospit « souffrance psychique avec idées suicidaires d'allure réactionnelle à de multiples événements de vie récents »
confirmé médicalement	F	15	Aucun	Idées suicidaires TS / 5	62,5	2 mois	normales	Hospit « tableau de mélancolie non délirante d'apparition brutale »
	F	63	Non précisé	Dépression TS / 6	125	2 mois	Cible freination	Hospit pour TS sans info
	F	35	Non précisé	Dépression TS / 8	175	1 mois	34,08 8 jours après début NF Normalisation sous NF	Hospit pour TS sans info ; Guérison après switch Euthyrox

	M	75	Non précisé	Idées suicidaires / 4	87,5	1 mois	normales	Guérison après switch Euthyrox
	F	43	Non précisé	Idées suicidaires Dépression / 8	75	13 jours	Non précisée	Guérison après switch AF
	F	45	Non précisé	Idées suicidaires /20	75	7 jours	Non précisée	Guérison après switch AF
	F	32	Non précisé	Idées suicidaires Tristesse / 21	75	15 jours	0,04 avant NF 6,63 sous NF	Amélioration à l'arrêt
	F	55	Non précisé	Idées suicidaires / 6	37,5	1 jour	Non précisée	Inconnue
	F	48	Non précisé	Idées suicidaires / 7	37,5	2 jours	normale avant NF	Guérison après switch L-thyroxine gouttes
	F	44	Non précisé	Idées suicidaires / 6	125	3 mois	normales	Guérison après switch AF
	F	58	Non précisé	Idées suicidaires / 9	25	2 mois	Non précisée	Non rétabli
	F	45	Non précisé	Idées suicidaires / 6	112,5	1 mois	0,51 avant NF 0,21 sous NF	Guérison après switch AF
	F	46	Non précisé	Idées suicidaires Dépression /9	75	1 mois	3,5 avant NF 5,66 sous NF	Burn out professionnel concomitant avec antidépresseurs. Amélioration notable après switch Euthyrox
	F	46	Non précisé	Idées suicidaires / 7	75	Qqs jours	normales	Non rétabli
	F	??	Non précisé	Idées suicidaires Dépression /10	??	Qqs jours	3,82 avant NF 8,19 sous NF	Amélioration notable après switch L-thyroxine gouttes
	M	57	Non précisé	Idées suicidaires Dépression /12	50	6 jours	Non précisée	Amélioration notable à l'arrêt NF
	F	66	Burn-out	Idées suicidaires Dépression /10	125	Qqs jours	Cible freination	EI persistants malgré switch Levothyroxine Henning

Sur ces 21 cas, il est difficile de conclure sur la responsabilité de LEVOTHYROX® NF. Quand les valeurs de TSH sont fournies, elles sont rarement exploitables. Les antécédents des patients et le contexte de survenue sont très rarement connus, de même que l'indication de LEVOTHYROX®. Les chronologies de survenue et d'évolution sont également difficilement interprétables sans ces

informations. Il serait donc hasardeux de faire le lien entre ces EI psychiatriques et une éventuelle dysthyroïdie induite par LEVOTHYROX® NF.

Sur ces EI particuliers, comme pour les autres EI décrits précédemment, il n'y a pas d'arguments pour établir un lien entre les symptômes déclarés et la composition de LEVOTHYROX® NF.

Cas marquants remontés à l'ANSM entre le 15/09/2017 et le 09/01/2018

Deux observations ont fait l'objet d'une notification à l'ANSM sous la forme d'un cas marquant, transmis au Comité Technique de Pharmacovigilance et au rapporteur, dont voici la description :

- : naissance en état de mort apparente d'un enfant né d'une maman de 28 ans suivie pour dépression et bipolarité, traitée par sertraline et LEVOTHYROX® (pas de précision sur la formulation). Diagnostic retenu : anoxo-ischémie néonatale. Pas d'autres informations.
- : Bouffées délirantes avec automutilation chez une patiente de 43 ans. Après documentation du cas, le diagnostic posé est celui d'une psychose myxoédémateuse chez cette patiente traitée par carbimazole puis iode radioactif pour une maladie de Basedow. Hypothyroïdie profonde avec TSH à 150 mUI/L au moment des événements avec LEVOTHYROX® NF pris pendant 48 h la semaine précédente. L'imputabilité de LEVOTHYROX® ne peut donc pas être retenue dans cet épisode.

Résultats de la détection automatique de signaux

Dans les EI mis en évidence par la détection automatique de signaux figurent les principaux EI rapportés dans cette enquête (fatigue, céphalée, insomnie, contractures musculaires, alopecie, vertiges, ...). Ressortent également les effets cardiaques attendus (tachycardie, arythmie) et les effets de type dépression-idées suicidaires. A noter aussi les troubles visuels et la diminution de la libido.

• Résultats de la requête « SMQ »

Cette requête a permis d'identifier 4 030 observations qui ont toutes été revues individuellement selon la méthodologie décrite au paragraphe 3.3.

Sur ces 4 030 cas, 29 ont été exclus de l'analyse pour 2 raisons : 24 cas ayant une date de survenue des EI antérieure à la date de mise à disposition de LEVOTHYROX® NF ; 5 cas pour lesquels la spécialité de lévothyroxine n'était pas du LEVOTHYROX®.

Sur les **4 001 observations**, **1 745** étaient suffisamment documentées pour être retenues dans l'analyse détaillée en sous-groupes (chronologie précisée et délai d'un mois entre le changement de formule et une valeur de TSH) soit **43,6% des observations**.

Il faut noter que les observations insuffisamment documentées (chronologie et/ou valeurs TSH ininterprétables ou manquantes) ont déjà été analysées au travers de l'approche globale.

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques des 1 745 patients retenus dans l'analyse détaillée en sous-groupes

	Hyperthyroïdie	Hypothyroïdie	TSH Normales	Total
Nombre de cas (%)	179 (10)	394 (23)	1 172 (67)	1 745 (100)
Sexe F (%)	95,5	88,6	91,8	91,5
Age (moyenne +/- SD)	55 (12,6)	55 (12,6)	56 (12,8)	56 (12,7)*
[min-max]	[21 - 85]	[9 - 96]	[14 - 86]	[9 - 96]
BMI (moyenne +/- SD)	25,2 (5,1)	26,0 (5,6)	25,9 (5,4)	25,8 (5,4)**
[min-max]	[17 -54]	[16- 53]	[15- 64]	[15- 64]
Chronologie d'apparition des symptômes (%)				
Inférieure à 1 mois	53,6	48,7	51,8	51,3
Supérieure à 1 mois	40,8	43,2	39,6	40,5
Inconnue	5,6	8,1	8,6	8,2
Guérison clinique (%)				
Oui	18,4	19,0	21,9	20,9
Non	80,5	79,5	77,1	77,9
Sans objet	1,1	1,5	1,0	1,2
Nombre d'EI	1 353	2 743	8 248	12 344
Nombre d'EI médian par cas	7	6	6	6

* 27 données manquantes ** 261 données manquantes

Concernant le sous-groupe « Hypothyroïdie », il faut noter que :

- 79,5% des patients ont une valeur de TSH < 10 mUI/L (hypothyroïdie infraclinique) ;
- 20,5% des patients ont une valeur de la TSH >10 mUI/L (hypothyroïdie).

La répartition des cas par classe d'âge et selon la valeur de BMI est illustrée par les figures 6 et 7.

Figure 6

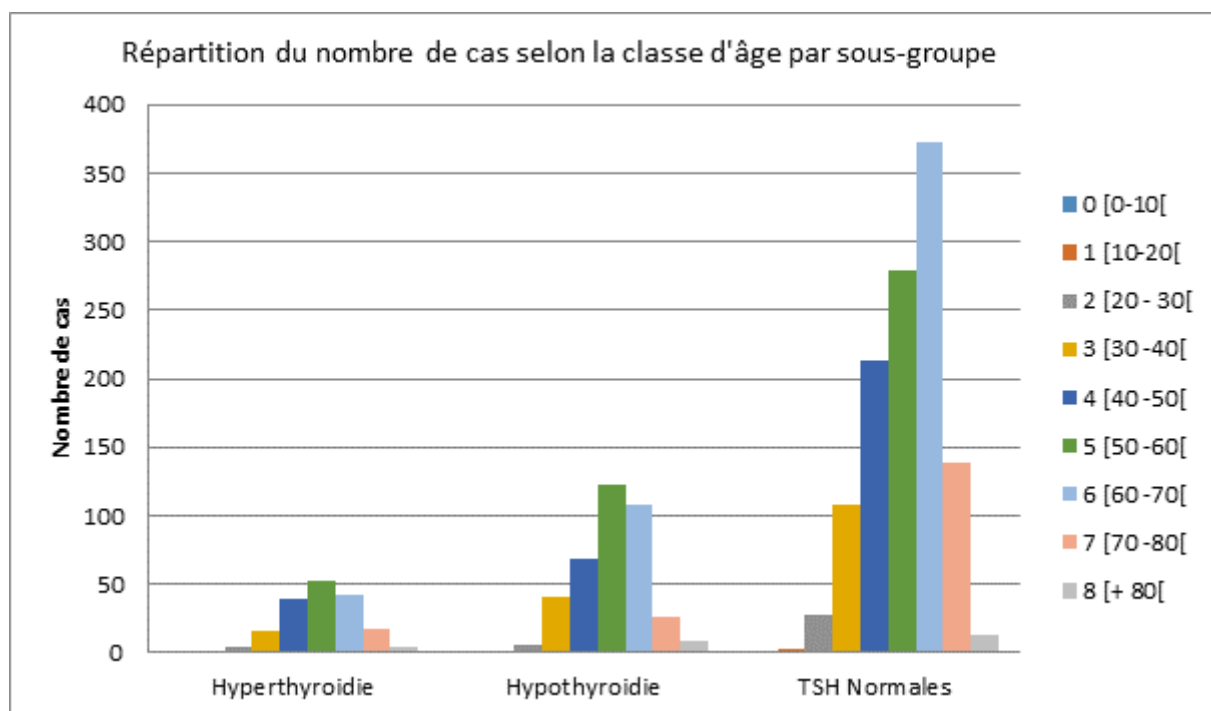
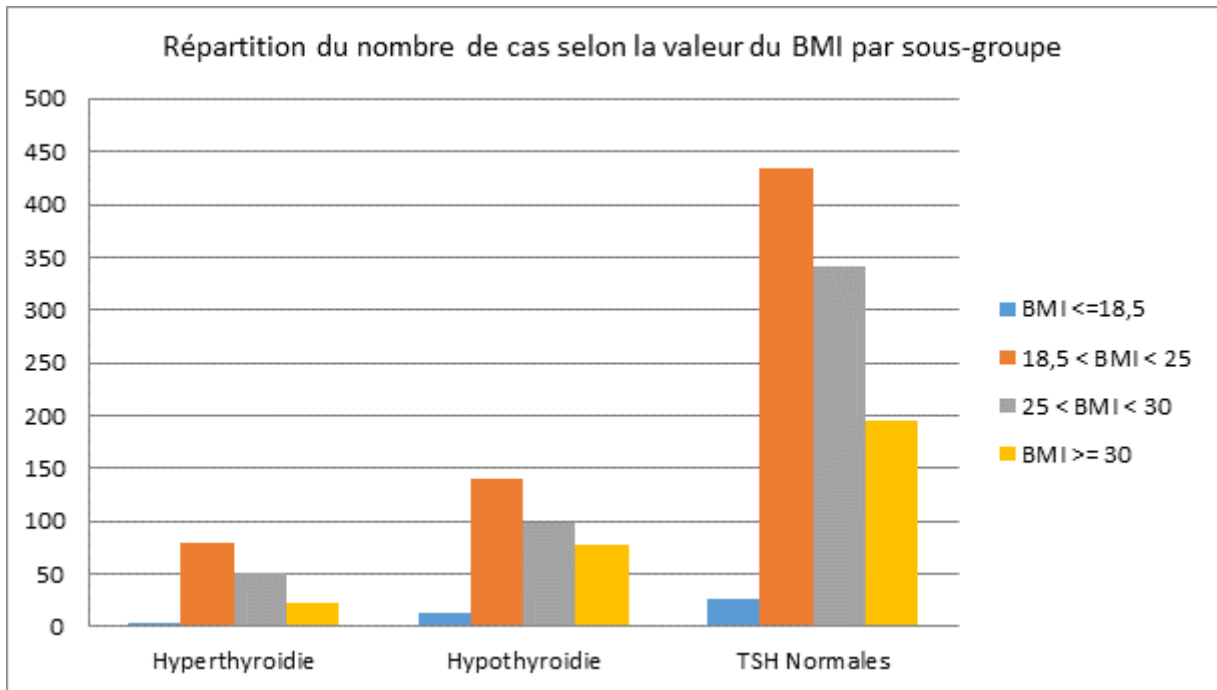
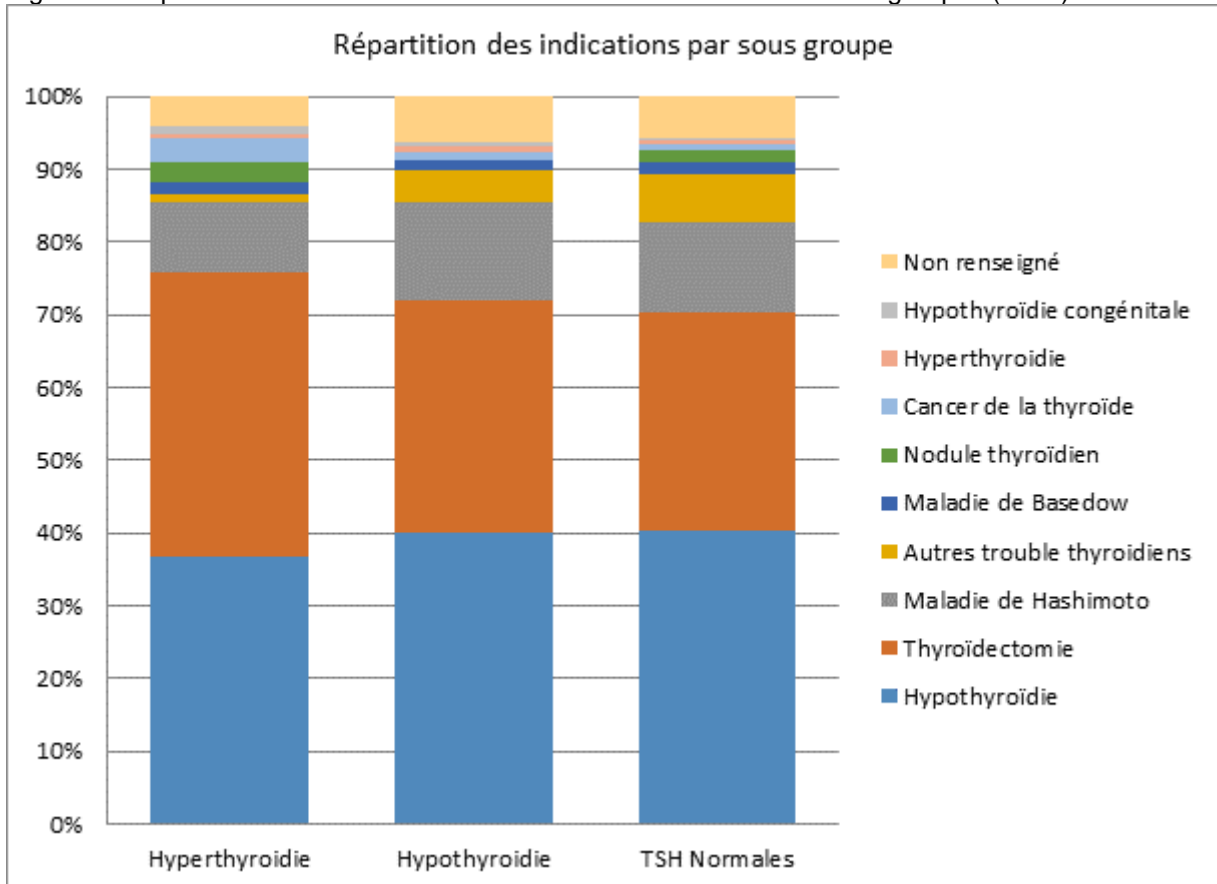


Figure 7



La répartition des indications de LEVOTHYROX® entre les 3 sous-groupe est illustrée dans la figure 8.

Figure 8 : Répartition des indications de LEVOTHYROX® dans les 3 sous-groupe (en %)



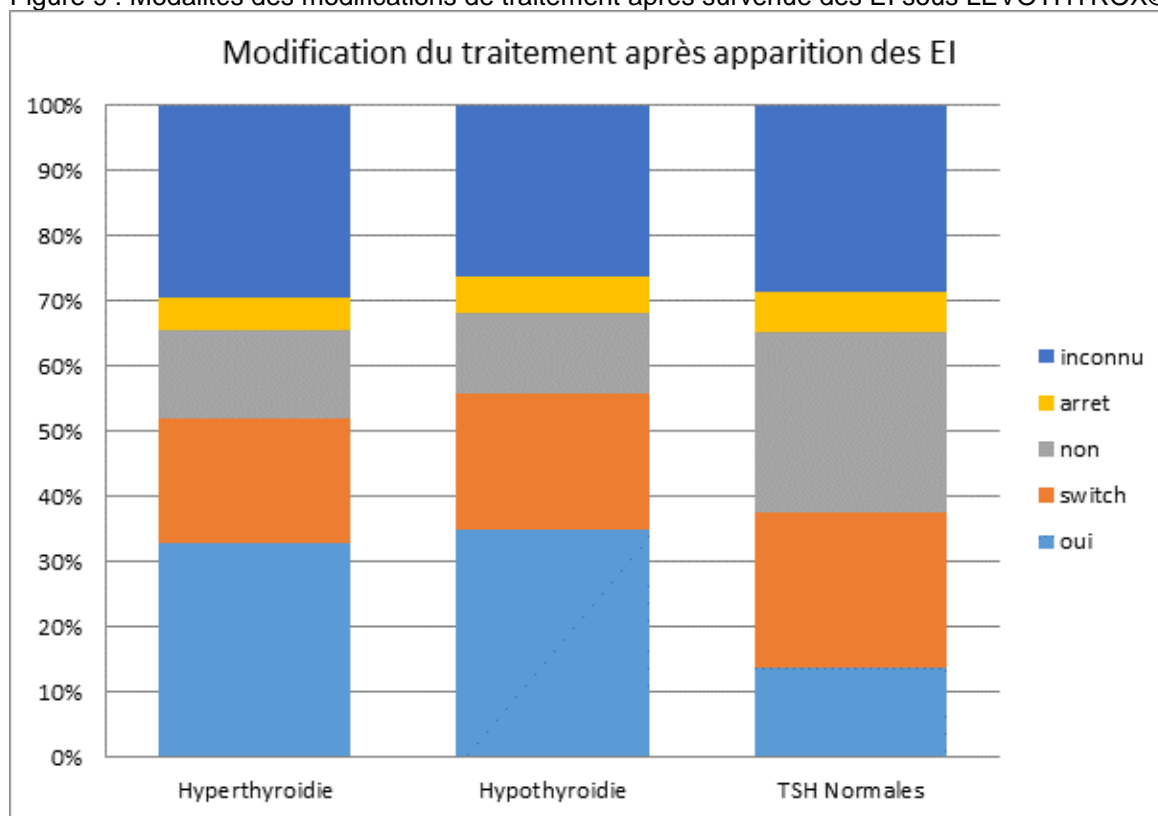
Les indications apparaissent similaires dans les 3 sous-groupes, avec une légère surreprésentation attendue des indications « nodule thyroïdien » et « cancer de la thyroïde » dans le sous-groupe Hyperthyroïdie.

Les éventuelles modifications de traitement motivées par la survenue des EI sont décrites dans la figure 9. Une modification de traitement « oui » signifie que la posologie de LEVOTHYROX® NF a été adaptée ; si « non », que le traitement a été maintenu sans changement de la posologie journalière. Quand l'information était disponible, les autres modalités de modification de traitement étaient soit des arrêts de LEVOTHYROX® NF, soit des switches vers d'autres spécialités déjà existantes ou mises à disposition par l'ANSM depuis octobre 2017 (dont LEVOTHYROX® AF sous le nom EUTHYROX®).

Le pourcentage plus élevé d'absence de modification de traitement chez les patients dans le sous-groupe « TSH normales » peut refléter le suivi de l'équilibre de la substitution par lévothyroxine grâce aux valeurs de TSH (pas de changement si TSH dans les normes attendues).

Chez les patients en hyperthyroïdie, 13% n'ont eu aucun ajustement de posologie (contre 33% lors de l'enquête 1).
Le pourcentage de patients ayant switché pour une autre spécialité n'est pas très différent entre les sous-groupes, au environ de 20%. Il en est de même pour les patients ayant arrêté le traitement (environ 5%).

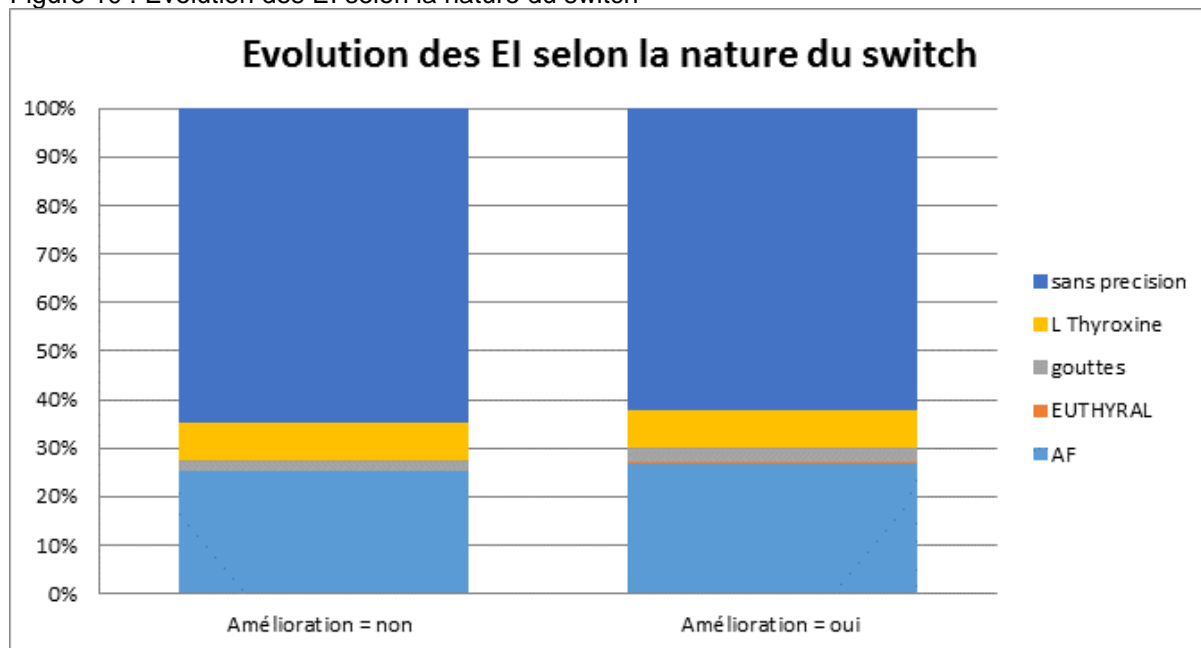
Figure 9 : Modalités des modifications de traitement après survenue des EI sous LEVOTHYROX® NF



Concernant l'évolution des symptômes, 20% des patients rapportent une amélioration de leurs symptômes quel que soit le sous-groupe. Cette amélioration était rapportée pour 7% des patients sans modification de traitement, 14% des patients ayant modifié les posologies de LEVOTHYROX® NF et 65% des patients ayant switché vers une autre spécialité (proportions identiques quel que soit le sous-groupe).

La figure 10 montre la part des différentes spécialités dans les switches, qu'il y ait eu ou non résolution des symptômes. Même si la spécialité utilisée en remplacement de LEVOTHYROX® NF est rarement précisée, la part des différentes spécialités est néanmoins identique, que l'évolution ait été favorable ou non.

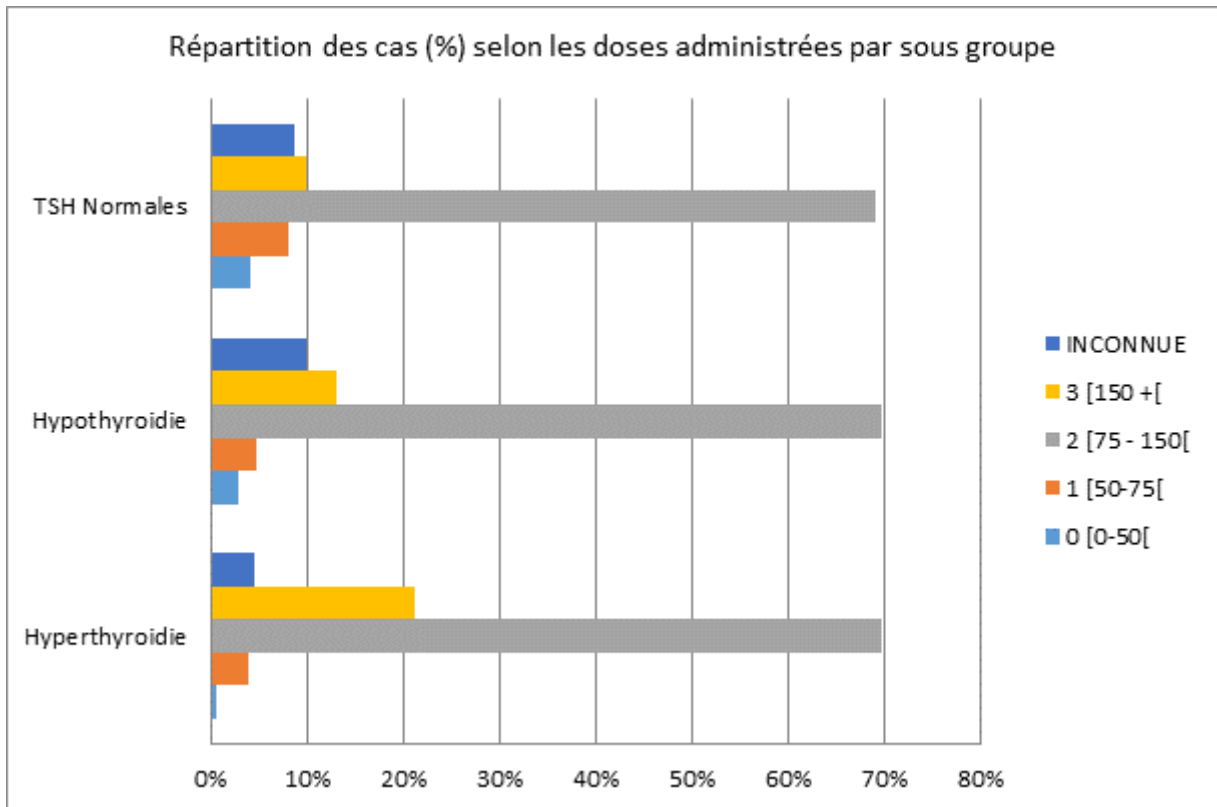
Figure 10 : Evolution des EI selon la nature du switch



L'information sur la dose journalière est documentée dans 92% des dossiers. La figure 11 représente la répartition du nombre de cas dans chaque sous-groupe en fonction de catégories de doses, approximant les indications de LEVOTHYROX® :

- [0-50 µg/jour[Hypothyroïdie frustre
- [50-75 µg/jour[Hypothyroïdie
- [75-150 µg/jour[Hypothyroïdie d'origine thyroïdienne ou hypophysaire
- [150 µg et +/jour[Hypothyroïdie et cancer opéré

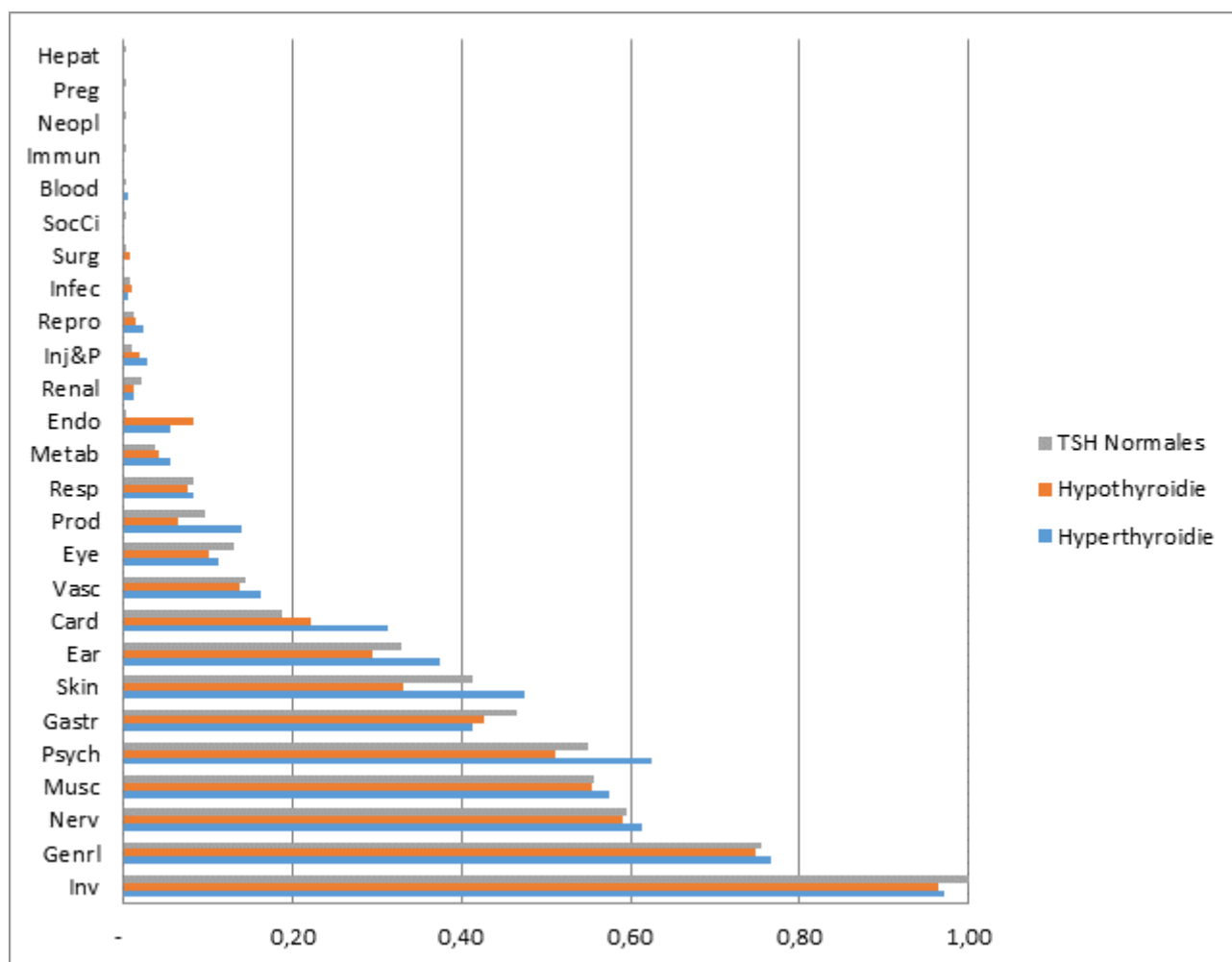
Figure 11



Les profils de doses utilisées dans les sous-groupes « Hypothyroïdie » et « TSH normales » sont similaires, avec une large représentation de la catégorie [75-150 µg], en cohérence avec les indications déjà relevées dans les observations (voir figure 8) et en cohérence avec la dose quotidienne moyenne de 100 µg retenue dans les données d'exposition. On retrouve également un nombre plus important de patients traités par de fortes doses (≥ 150 µg/ jour) dans le sous-groupe « Hyperthyroïdie ».

La figure 12 représente la répartition des SOC apparaissant au moins 1 fois dans chaque cas par sous-groupe.

Figure 12 : Répartition des SOC présents au moins une fois par cas selon les sous-groupes (%)



Une présentation des EI dans les 3 sous-groupes a été faite en estimant pour chacun le pourcentage des principaux EI (en regroupant certains termes MedDRA recouvrant les mêmes symptômes) dans chaque SOC (> 1% en fréquence), rapporté au nombre total d'EI par sous-groupe. Ces effets principaux représentent 69% du total des effets rapportés.

L'intégralité des EI est accessible dans l'Annexe 3.

Les résultats sont présentés dans le tableau 4 ci-dessous :

Tableau 4 : Principaux EI classés par SOC et par sous-groupe

SOC	Hyperthyroïdie	Hypothyroïdie	TSH Normales
Genrl	9,7	11,0	10,9
Fatigue	6,7	8,1	8,1
Asthénie	2,4	2,4	2,1
Malaise	0,6	0,5	0,7
Musc	9,8	10,5	10,0
Contractures musculaires	4,0	4,0	3,4
Myalgie	2,7	2,8	2,7
Arthralgie	1,8	2,2	2,4
Extrémités douloureuses	0,8	0,5	0,9
Dorsalgie	0,1	0,3	0,2
Tendinite	0,2	0,2	0,2

Faiblesse musculaire	0,1	0,3	0,2
Fatigue musculaire	0,0	0,1	0,0
Psych	11,8	9,3	9,8
Insomnie	5,0	3,7	4,1
Irritabilité	2,2	1,7	1,5
Dépression	2,0	1,9	1,7
Trouble du sommeil	1,0	0,8	1,0
Anxiété	0,9	0,8	0,9
Nervosité	0,7	0,3	0,5
Idées suicidaires	0,1	0,1	0,1
Nerv	9,5	10,4	10,0
Céphalée/migraine	6,2	6,4	6,2
Perturbation de l'attention	0,8	1,3	1,2
Amnésie/atteinte de la mémoire	1,3	1,7	1,6
Sensation vertigineuse	0,8	0,6	0,6
Trouble de l'équilibre	0,4	0,4	0,4
Gastr	6,9	8,3	8,3
Nausée	2,3	2,4	2,1
Diarrhée	1,3	1,6	1,6
Trouble gastro-intestinal	1,2	1,5	2,0
Douleur abdominale	1,1	1,7	1,5
Constipation	0,5	0,8	0,8
Vomissement	0,4	0,3	0,4
Skin	6,6	4,8	5,8
Alopécie	4,3	3,6	4,1
Hyperhidrose	1,6	0,9	1,2
Prurit	0,7	0,3	0,5
Ear	4,8	4,1	4,5
Vertige	4,8	4,1	4,5
Inv	3,1	3,8	3,3
Poids augmenté	2,2	3,4	2,7
Poids diminué	0,9	0,4	0,6
Card	3,8	2,6	2,4
Palpitations	2,2	1,7	1,6
Tachycardie	1,6	0,9	0,7
Vasc	1,4	1,4	1,5
Bouffée de chaleur	1,4	1,4	1,5
Eye	1,0	1,1	1,5
Vision trouble	0,7	0,8	0,8
Défauts visuels	0,1	0,2	0,5
Sécheresse oculaire	0,1	0,0	0,2
Resp	0,9	0,8	0,9
Dyspnée	0,9	0,8	0,9

Pour la majorité des EI, les données montrent à nouveau un profil d'EI rapportés par les patients similaire, en nature et en fréquence, entre les sous-groupes, et ce alors que certains patients sont en hypothyroïdie ou hyperthyroïdie confirmée par les valeurs de TSH ou avec une TSH dans les normes.

4.3 Données de la littérature

Comme déjà cités dans l'enquête 1, McMillan et al (2016) ont mené chez des patients hypothyroïdiens l'étude CONTROL, dont l'objectif était de comprendre les facteurs de variations d'un traitement par lévothyroxine (étude par questionnaires). Sur les 925 patients inclus, deux tiers prenaient le traitement depuis plus de 10 ans et 94% des patients depuis plus de deux ans. Cent vingt quatre patients (13,4%) rapportent des difficultés à contrôler les symptômes d'hypothyroïdie, en particulier ceux qui présentent également des troubles gastro-intestinaux, qui ont été deux fois plus souvent sujets à modification de posologie (au moins deux) dans l'année qui a précédé l'étude. Une modification de posologie de la lévothyroxine est rapportée pour 23,4% des patients dans l'année précédente, et 8% rapportent au moins deux modifications au cours de l'année précédente. Vingt pourcent se disent insatisfaits du contrôle de l'hypothyroïdie par leur traitement. Les auteurs notent une discordance entre TSH et symptômes rapportés par les patients.

Une étude coordonnée par Hennessey en 2010 avait pour objectif de recueillir l'expérience clinique de prescripteurs de lévothyroxine, ciblée sur les effets indésirables rapportés par les patients en fonction des différentes spécialités administrées. L'analyse des effets indésirables rapportés et accompagnés d'une variation de la TSH montrait que, sur les 199 effets relevés, si 89% sont apparus après un changement de spécialité de lévothyroxine, 11% sont apparus sans aucun changement de spécialité. Certains patients décrivaient à la fois des signes d'hypo- et d'hyperthyroïdie (Hennessey et al 2010).

Il est admis que l'hypothyroïdie est associée à une augmentation du risque de dépression (Williams et al 2009 ; Dayan and Panicker 2013). Panicker et al (2009) ont montré que la prévalence de la dépression et de l'anxiété est supérieure chez les femmes traitées par lévothyroxine par rapport à des femmes sans pathologie thyroïdienne en ajustant sur l'âge, la profession, les études, le tabac, le BMI et les valeurs de TSH. Des études ont montré que ce risque pouvait également être augmenté chez des patients en hyperthyroïdie. Enfin, la dépression elle-même peut avoir un impact sur l'équilibre thyroïdien (Medici et al 2014).

Une littérature récente s'est intéressée à l'association entre valeurs de TSH et risque dépressif, chez des patients traités par lévothyroxine, mais surtout chez des patients sans pathologies thyroïdiennes, chez lesquels étaient dosées des TSH. Les études sont surtout transversales, mais également certaines décrivent des cohortes prospectives sur de longues durées (plusieurs années).

Panicker et al (2009) avaient montré que chez des femmes traitées par lévothyroxine, les valeurs normales hautes de TSH étaient associées à une augmentation du risque de dépression et d'anxiété ; alors que chez les sujets euthyroïdiens, il n'y avait pas d'association, ou alors, si une association était retrouvée, elle était inverse (une TSH normale basse était associée à un risque augmenté de dépression et d'anxiété). Ce dernier résultat, montré également par Williams et al en 2009 dans une population d'hommes âgés de 45 à 59 ans, est confirmé par l'étude de Medici et al (2014) sur une population d'hommes et de femmes (âge moyen 70 +/- 7 ans).

Ces données sont discutées puisque les études d'Almeida et al (2011) et de Samuels et al (2016a), montrent, dans une population d'hommes euthyroïdiens âgés de plus de 69 et 65 ans respectivement, qu'il n'y a pas d'association entre risque de dépression et variations de TSH dans les normes alors que Kim et al (2015) mettent en évidence, dans une population d'hommes et de femmes âgés de 17 à 84 ans, une association entre risque de dépression et des valeurs normales hautes de TSH chez les femmes et une absence d'association chez les hommes.

Enfin, une étude de Samuels et al (2016b) a montré, sur un groupe de 132 sujets hypothyroïdiens, que les variations de TSH dans les normes admises ($>$ ou $<$ 2,5 mUI/L) n'avaient pas d'impact clinique sur l'état général, l'humeur ou la mémoire.

Les résultats de ces études sont à interpréter avec précaution car les populations étudiées sont différentes de la population possiblement exposée à la lévothyroxine (population exclusivement masculine, population âgée, voire très âgée), sont parfois restreintes en termes d'effectifs ; les échelles utilisées pour évaluer la dépression et les bornes définissant une TSH normale varient d'une

étude à l'autre. Ainsi, le rôle des hormones thyroïdiennes dans la dépression est loin d'être simple (Dayan and Panicker 2013) et doit amener à une analyse très prudente des données de ce rapport.

5- Discussion des résultats

Sur la période concernée par le présent rapport (= enquête 2), la population exposée au LEVOTHYROX® NF est estimée à 2,3 millions de patients. En prenant en compte l'intégralité des signalements saisis dans la BNPV du 27/03/2017 au 30/11/2017, le pourcentage de patients ayant signalé des effets indésirables potentiellement en lien avec LEVOTHYROX® NF peut être estimé à 0,75% des patients exposés. La sous-notification des EI, souvent évoquée dans les enquêtes de pharmacovigilance comme une limite à l'interprétation des données, doit certainement être, pour cette enquête particulière, considérée comme moins importante que d'habitude, en partie grâce à la mise à disposition d'un outil de déclaration facilité via le portail de signalement du ministère. Les données analysées sont de fait certainement plus représentatives de ce qu'il se passe dans la population traitée par LEVOTHYROX® NF.

Données du laboratoire

Concernant le laboratoire sur la période du 11/09/2017 au 30/11/2017, un total de 14 271 cas (regroupant 66 103 EI) concernant LEVOTHYROX® NF a été déclaré. Il ressort de cette analyse que le profil des effets indésirables rapportés est superposable à celui de l'enquête 1, lequel était également similaire au profil d'EI rapportés avec LEVOTHYROX® AF. Ces effets sont les suivants :

- Fatigue / Asthénie / Malaise
- Céphalées-migraines / Vertiges
- Insomnie / Dépression – idées suicidaires / Anxiété / Irritabilité / Nervosité
- Myalgies / Arthralgies / Contractures musculaires / Extrémités douloureuses
- Prise de poids / TSH augmentée / TSH diminuée / Perte de poids
- Nausées / Diarrhées / Troubles gastro-intestinaux / Douleurs abdominales / Constipation
- Alopécie / Hyperhidrose
- Vertiges / Acouphènes
- Palpitations / Tachycardie / Arythmie
- Flush / Hypertension artérielle / Hypotension artérielle
- Troubles visuels

Il faut néanmoins rappeler que les observations du laboratoire sont difficilement exploitables du fait de leur faible documentation et rappeler l'existence de doublons avec les cas de la BNPV.

Des différents documents fournis, le laboratoire conclut à l'absence de nouveaux signaux.

Données de la BNPV : analyse globale

Concernant les données de la BNPV sur la période du 15/09/2017 au 30/11/2017, un total de 12 248 cas (regroupant 67 748 EI) concernant LEVOTHYROX® NF a été saisi par les CRPV et extrait de la requête « large ». Comme dans l'enquête 1, il s'agit principalement de déclarations signalées par les patients (89,7%). Les EI concernent majoritairement les femmes (90,4%) d'âge moyen 55 +/- 13 ans. Le pic de signalement en septembre 2017 est confirmé par les données, alors qu'une diminution très importante du nombre de signalements s'est amorcée depuis octobre 2017, peut-être expliquée par la mise à disposition des alternatives thérapeutiques (LEVOTHYROX® AF sous le nom d'EUTHYROX® depuis le 02/10/2017 et L-THYROXIN HENNING® depuis le 16/10/2017).

En revanche, le pic de survenue des effets se situe en juin-juillet 2017, ce qui laisse supposer que, si les patients présentent des effets indésirables sous LEVOTHYROX® NF, ces effets se manifestent

rapidement après le changement LEVOTHYROX® AF vers LEVOTHYROX® NF. Sur l'intégralité des données prises en compte dans cette analyse, on note aussi des observations dont le début de certains EI est daté antérieurement à fin mars 2017 (figure 4), ce qui laisse supposer des EI débutant sous LEVOTHYROX® AF dans certains cas et souligne la difficulté de retenir la seule responsabilité de la NF dans l'analyse des cas.

Concernant le profil des EI déclarés, l'analyse globale des données de la BNPV en confirme la nature et la fréquence entre les 2 périodes d'enquête, avec un profil bien décrit pour les hormones thyroïdiennes substitutives.

L'analyse des 339 cas codés « décès », « mise en jeu du pronostic vital », « anomalies congénitales », « hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation » et « incapacité ou invalidité » ne met pas en évidence d'effets indésirables particuliers et retrouve le profil des effets déjà rapportés plus haut. Elle met en revanche en exergue le poids de ces EI en termes de gêne dans la vie quotidienne, rapportée par les patients (conduite et marche notamment).

Concernant les cas de décès, soit les cas sont insuffisamment documentés pour conclure, soit une étiologie alternative plus probable que LEVOTHYROX® NF peut être retenue. Le point particulier sur les cas codés « idées suicidaires » montre la difficulté à évaluer l'imputabilité de LEVOTHYROX® NF sur la base de ces observations dans lesquelles les valeurs de TSH, si elles existent, sont rarement exploitables, le contexte de survenue est très rarement décrit et l'indication de la lévothyroxine n'est pas toujours connue. Les données de la littérature soulignent également la complexité à évaluer l'influence d'un déséquilibre thyroïdien dans la survenue des EI psychiatriques.

Dans les EI mis en évidence par la détection automatique de signaux figurent les principaux EI rapportés dans cette enquête (fatigue, céphalée, insomnie, contractures musculaires, alopecie, vertiges, ...). Ressortent également les effets cardiaques attendus (tachycardie, arythmie) et les effets de type dépression-idées suicidaires. A noter les troubles visuels et la diminution de la libido.

Données de la BNPV : analyse détaillée

Parmi l'ensemble des cas déclarés, 4 030 observations ont été revues individuellement et 1 745 cas suffisamment documentés ont été retenus (43,6% des cas). Ainsi, 10% des patients déclarant des EI sont identifiés avec une hyperthyroïdie, 23% avec une hypothyroïdie et 67% des cas conservent des TSH normales lors du passage de LEVOTHYROX® AF vers NF.

Les caractéristiques démographiques sont en moyenne comparables entre les 3 sous-groupes, avec une sur-représentation de la classe d'âge [60-70 ans] dans le sous-groupe « TSH normales ». La chronologie d'apparition des symptômes cliniques est inférieure à 1 mois après le changement de LEVOTHYROX® AF vers NF dans environ la moitié des cas dans chacun des sous-groupes. En terme d'évolution, une amélioration des symptômes est rapportée dans environ 20% des cas quel que soit le sous-groupe. Les indications apparaissent similaires dans les 3 sous-groupes, avec une légère surreprésentation attendue des indications « nodule thyroïdien » et « cancer de la thyroïde » dans le sous-groupe Hyperthyroïdie (valeur de TSH cible pour le traitement proche voire inférieure à la borne normale inférieure de TSH). Ces résultats sont confirmés par la répartition des cas selon les doses administrées par sous-groupes où l'intervalle de doses majoritaires (70% des cas dans chaque sous-groupe) se situe entre 75 et 150 µg/jour de LEVOTHYROX® (dose correspondant au traitement d'une hypothyroïdie d'origine thyroïdienne ou hypophysaire).

La proportion de patients ayant switché vers une alternative est similaire entre les sous-groupes (autour de 20%). L'amélioration des symptômes chez 20% des patients, en particulier chez ceux ayant switché pour une autre spécialité, conforte l'importance de la mise à disposition d'alternatives thérapeutiques. Les données analysées ne permettent pas d'identifier une alternative plus adaptée qu'une autre. En revanche, certains patients soulignent dans leur déclaration la difficulté de continuité d'approvisionnement avec la même alternative, sachant qu'il est préférable de maintenir autant que possible ce traitement chronique par une même spécialité (Jonklaas et al 2014).

Concernant les EI déclarés et comparés entre les sous-groupes, les données montrent à nouveau un profil d'EI rapportés par les patients similaire, en nature et en fréquence, et ce alors que certains patients sont en hypothyroïdie ou hyperthyroïdie confirmée par les valeurs de TSH ou avec une TSH dans les valeurs normales. Les effets notés dans l'analyse globale de type « dépression-idées suicidaires » sont rapportés à la même fréquence quel que soit le sous-groupe, de même que les effets de type musculo-squelettique.

A l'issue de l'analyse détaillée d'un nombre de notifications 4 fois plus important que lors de l'enquête 1 (1 745 cas versus 396), les données confirment :

- L'existence de cas d'hypo- ou d'hyperthyroïdie confirmés par des valeurs de TSH (1/3 des patients)
- La survenue après passage à LEVOTHYROX® NF d'une symptomatologie aspécifique, survenant rapidement à égale répartition dans les premières semaines ou les deux-trois premiers mois du traitement et associant des signes d'hypo- et d'hyperthyroïdie, chez des patients à TSH normale mais également chez des patients chez lesquels la biologie est en faveur d'une hypo- ou d'une hyperthyroïdie.

L'analyse des données ne permet pas d'identifier d'éventuels patients à risque et ne permet pas de proposer d'hypothèse satisfaisante à la survenue de ces effets. Le lien direct avec la composition de la nouvelle formulation de LEVOTHYROX® reste difficile à expliquer avec les données disponibles.

6- Conclusions et propositions du CRPV

Conclusion

Cette enquête, intégrant plus de 12 000 déclarations déclarées aux CRPV (en complément des 5 062 prises en compte dans l'enquête 1) confirme les constatations de la précédente enquête, 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.

A partir des observations documentées, elle confirme la survenue possible de déséquilibre thyroïdien quand un patient passe de LEVOTHYROX® AF vers NF. Ces effets étaient attendus mais sans doute insuffisamment connus des professionnels de santé et des patients. Elle confirme également la présence de signes cliniques identiques chez les patients, qu'ils soient en hypo-ou hyperthyroïdie confirmée par des valeurs de TSH ou avec des TSH dans les normes attendues (représentant les 2/3 des patients), sans qu'aucun facteur explicatif ne puisse être avancé.

Propositions

Une discussion des données de cette enquête, particulièrement les cas graves, devra être menée au sein d'un groupe de travail intégrant les sociétés savantes.

Ces données devront également être mises en regard de celles des études menées par le pôle « Epidémiologie des produits de santé » de l'ANSM sur la base médico-administrative du SNIIRAM (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie), comprenant une étude d'utilisation et une étude de risque.

Références

Almeida OP et al. Thyroid hormones and depression: the Health in Men study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19(9):763-70.

Dayan CM, Panicker V. Hypothyroidism and depression. *Eur Thyroid J* 2013; 2(3):168-79.

Hennessey JV et al. Adverse event reporting in patients treated with levothyroxine: results of the pharmacovigilance task force survey of the American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists, and the Endocrine Society. *Endocr Pract.* 2010;16(3):357-70.

Jonklaas J et al; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid* 2014; 24(12):1670-751.

Jonklaas J. Update on the Treatment of Hypothyroidism. *Curr Opin Oncol* 2016; 28(1): 18–25.

Kim EY et al. Relationship between thyroid-stimulating hormone levels and risk of depression among the general population with normal free T4 levels. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 58:114-9.

La Revue Prescrire. Hypothyroïdies chez les adultes. De la lévothyroxine selon la clinique et la biologie, mais non pour toute élévation de la TSH. *Rev Prescrire* 2015; 35 (379) : 355-362.

McMillan M et al. Comorbidities, Concomitant Medications, and Diet as Factors Affecting Levothyroxine Therapy: Results of the CONTROL Surveillance Project. *Drugs R D.* 2016; 16(1):53-68.

Medici M et al. Thyroid function within the normal range and the risk of depression: a population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(4):1213-9.

Panicker V et al. A paradoxical difference in relationship between anxiety, depression and thyroid function in subjects on and not on T4: findings from the HUNT study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71(4):574-80.

Samuels MH et al. Thyroid Function Variations Within the Reference Range Do Not Affect Quality of Life, Mood, or Cognitive Function in Community-Dwelling Older Men. *Thyroid* 2016 Sep;26(9):1185-94.

Samuels MH et al. Effect of Thyroid Function Variations Within the Laboratory Reference Range on Health Status, Mood, and Cognition in Levothyroxine-Treated Subjects. *Thyroid* 2016; 26(9):1173-84.

SFE-HAS. Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. Avril 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hypothyroidies_frustes_-_recommandations_vf.pdf

Williams MD et al. Thyroid function and the natural history of depression: findings from the Caerphilly Prospective Study (CaPS) and a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70(3):484-92.

ANNEXES

Annexe 1 : Nature et nombre des principaux EI rapportés au laboratoire (représentant 1% ou plus du total dans le SOC) pour chaque SOC (chaque SOC décrit représentant 1% ou plus du total des EI rapportés)

SOC	Terme PT	Nombre d'EI	% d'EI dans le SOC	% d'EI parmi le total d'EI
General disorders and administration site conditions				18,6%
	Fatigue	7546	61,3%	11,4%
	Malaise	800	6,5%	1,2%
	Asthenia	791	6,4%	1,2%
	Pain	511	4,2%	0,8%
	Adverse event	414	3,4%	0,6%
	Gait disturbance	296	2,4%	0,4%
	Feeling abnormal	254	2,1%	0,4%
	Chest pain	151	1,2%	0,2%
Nervous system disorders				15,1%
	Headache	3800	38,2%	5,7%
	Dizziness	1733	17,4%	2,6%
	Amnesia	606	6,1%	0,9%
	Migraine	581	5,8%	0,9%
	Disturbance in attention	473	4,8%	0,7%
	Tremor	406	4,1%	0,6%
	Balance disorder	338	3,4%	0,5%
	Somnolence	308	3,1%	0,5%
	Memory impairment	303	3,0%	0,5%
	Paraesthesia	233	2,3%	0,4%
	Poor quality sleep	149	1,5%	0,2%
Psychiatric disorders				12,3%
	Insomnia	2775	34,2%	4,2%
	Depression	890	11,0%	1,3%
	Irritability	816	10,1%	1,2%
	Sleep disorder	778	9,6%	1,2%
	Anxiety	494	6,1%	0,7%
	Nervousness	353	4,4%	0,5%
	Depressed mood	211	2,6%	0,3%
	Mood altered	176	2,2%	0,3%
	Mood swings	150	1,8%	0,2%
	Affective disorder	112	1,4%	0,2%
	Apathy	111	1,4%	0,2%
	Aggression	110	1,4%	0,2%
	Suicidal ideation	110	1,4%	0,2%
	Stress	103	1,3%	0,2%
	Agitation	83	1,0%	0,1%
	Suicide attempt	10	0,1%	0,0%
	Major depression	7	0,1%	0,0%
	Depression suicidal	1	0,0%	0,0%
Musculoskeletal and connective tissue disorders				10,1%

	Muscle spasms	2264	34,0%	3,4%
	Myalgia	1318	19,8%	2,0%
	Arthralgia	1134	17,0%	1,7%
	Pain in extremity	749	11,2%	1,1%
	Back pain	181	2,7%	0,3%
	Limb discomfort	111	1,7%	0,2%
	Muscular weakness	107	1,6%	0,2%
	Musculoskeletal stiffness	96	1,4%	0,1%
	Tendonitis	93	1,4%	0,1%
	Neck pain	88	1,3%	0,1%
Investigations				9,8%
	Weight increased	1944	30,1%	2,9%
	Blood thyroid stimulating hormone increased	1441	22,3%	2,2%
	Blood thyroid stimulating hormone decreased	711	11,0%	1,1%
	Weight decreased	436	6,7%	0,7%
	Blood thyroid stimulating hormone normal	406	6,3%	0,6%
	Blood thyroid stimulating hormone abnormal	379	5,9%	0,6%
	Blood thyroid stimulating hormone	260	4,0%	0,4%
	Heart rate increased	129	2,0%	0,2%
	Blood pressure increased	129	2,0%	0,2%
	Blood pressure abnormal	73	1,1%	0,1%
	Blood pressure decreased	70	1,1%	0,1%
Gastrointestinal disorders				9,7%
	Nausea	1533	23,9%	2,3%
	Diarrhoea	985	15,4%	1,5%
	Gastrointestinal disorder	643	10,0%	1,0%
	Abdominal pain upper	559	8,7%	0,8%
	Abdominal pain	488	7,6%	0,7%
	Constipation	391	6,1%	0,6%
	Dyspepsia	335	5,2%	0,5%
	Vomiting	288	4,5%	0,4%
	Abdominal distension	247	3,9%	0,4%
	Dry mouth	163	2,5%	0,2%
	Gastrointestinal pain	81	1,3%	0,1%
	Gastrointestinal motility disorder	65	1,0%	0,1%
Skin and subcutaneous tissue disorders				7,6%
	Alopecia	2291	45,5%	3,5%
	Hyperhidrosis	899	17,8%	1,4%
	Diffuse alopecia	571	11,3%	0,9%
	Pruritus	334	6,6%	0,5%
	Dry skin	117	2,3%	0,2%
	Night sweats	92	1,8%	0,1%
	Urticaria	77	1,5%	0,1%
	Erythema	62	1,2%	0,1%
Ear and labyrinth disorders				3,7%
	Vertigo	2255	92,3%	3,4%
	Tinnitus	122	5,0%	0,2%
Cardiac disorders				3,3%

	Palpitations	1260	57,8%	1,9%
	Tachycardia	502	23,0%	0,8%
	Arrhythmia	147	6,7%	0,2%
	Cardiac disorder	82	3,8%	0,1%
	Angina pectoris	43	2,0%	0,1%
	Extrasystoles	40	1,8%	0,1%
	Bradycardia	26	1,2%	0,0%
Vascular disorders				2,2%
	Hot flush	1000	69,9%	1,5%
	Hypertension	201	14,1%	0,3%
	Hypotension	122	8,5%	0,2%
	Blood pressure fluctuation	26	1,8%	0,0%
Eye disorders				1,8%
	Visual impairment	413	34,0%	0,6%
	Vision blurred	294	24,2%	0,4%
	Eye pain	103	8,5%	0,2%
	Eye disorder	63	5,2%	0,1%
	Dry eye	59	4,9%	0,1%
	Eye swelling	29	2,4%	0,0%
	Eye irritation	28	2,3%	0,0%
	Visual acuity reduced	24	2,0%	0,0%
	Ocular discomfort	19	1,6%	0,0%
	Asthenopia	17	1,4%	0,0%
	Eyelid oedema	16	1,3%	0,0%
	Photophobia	15	1,2%	0,0%
	Blindness	14	1,2%	0,0%
	Abnormal sensation in eye	14	1,2%	0,0%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				1,4%
	Dyspnoea	551	57,8%	0,8%
	Respiratory disorder	44	4,6%	0,1%
	Oropharyngeal pain	43	4,5%	0,1%
	Cough	37	3,9%	0,1%
	Throat tightness	28	2,9%	0,0%
	Dysphonia	23	2,4%	0,0%
	Pharyngeal oedema	20	2,1%	0,0%
	Suffocation feeling	17	1,8%	0,0%
	Throat irritation	15	1,6%	0,0%
	Epistaxis	14	1,5%	0,0%
	Dyspnoea exertional	13	1,4%	0,0%
	Pulmonary embolism	11	1,2%	0,0%

Annexe 2 : Répartition par SOC de tous les EI déclarés dans les 140 cas graves médicalement confirmés et codés « décès, mise en jeu du pronostic vital, incapacité-invalidité, anomalies congénitales » issus de la requête large (Base Nationale de Pharmacovigilance)

SOC	Nombre d'EI
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	103
Fatigue	40
Asthénie	26
Malaise	12
Douleur thoracique	5
Oedèmes périphériques	4
Douleur	4
Troubles de la démarche	4
Gêne thoracique	2
Sensation de froid	1
Fièvre	1
Soif	1
Détérioration générale de l'état de santé	1
Oedème de la face	1
Sensation de chaud	1
Affections du système nerveux	102
Céphalée	37
Migraine	10
Perturbation de l'attention	9
Sensation vertigineuse	9
Amnésie	7
Tremblement	6
Perte de conscience	5
Trouble de l'équilibre	4
Fourmillements	2
Paresthésie	2
Atteinte de la mémoire	2
Aphasie	1
Convulsion	1
Sciatique	1
Hydrocéphalie	1
Somnolence	1
Hypotonie	1
Gêne de la tête	1
Prodromes de syncope	1
Paralysie faciale	1
Affections psychiatriques	82
Insomnie	19
Dépression	19
Irritabilité	8
Anxiété	5
Trouble du sommeil	5
Tentative de suicide	3
Troubles affectifs	3
Agitation	3
Idées suicidaires	3
Etat confusionnel	2
Agression	2
Apathie	1
Impatiences	1
Phonophobie	1
Sauts d'humeur	1
Trouble de l'adaptation avec humeur dépressive	1

Colère	1
Diminution de la libido	1
Comportement d'évitement social	1
Humeur modifiée	1
Nervosité	1
Investigations	81
TSH sanguine normale	22
TSH sanguine augmentée	18
Poids augmenté	11
TSH sanguine diminuée	10
Poids diminué	5
TSH sanguine	4
Hormones thyroïdiennes augmentées	1
Electrocardiogramme normal	1
Phosphatase alcaline sanguine diminuée	1
Thyroxine libre augmentée	1
Créatine phosphokinase sanguine augmentée	1
TSH sanguine anormale	1
Alanine aminotransférase augmentée	1
Fréquence cardiaque irrégulière	1
Pression artérielle augmentée	1
INR augmenté	1
Thyroxine augmentée	1
Affections gastro-intestinales	72
Nausée	22
Diarrhée	15
Douleur abdominale	8
Trouble gastro-intestinal	7
Vomissement	5
Bouche sèche	3
Constipation	2
Distension abdominale	2
Trouble de la motricité gastro-intestinale	2
Douleur abdominale haute	2
Modification de la salive	1
Dyspepsie	1
Colite	1
Douleur dentaire	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	70
Contractures musculaires	25
Myalgie	16
Arthralgie	13
Extrémités douloureuses	3
Tendinite	2
Gêne dans un membre	2
Faiblesse musculaire	2
Enthésopathie	1
Trouble musculaire	1
Tension musculaire	1
Dorsalgie	1
Tuméfaction articulaire	1
Raideur musculosquelettique	1
Douleur d'un tendon	1
Affections cardiaques	52
Palpitations	19
Tachycardie	11
Trouble cardiaque	5
Bradycardie	5

Arythmie	4
Fibrillation auriculaire	4
Arrêt cardiaque	1
Trouble du rythme cardiaque foetal	1
Angine de poitrine	1
Cardiomyopathie provoquée par le stress	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	44
Alopécie diffuse	18
Alopécie	7
Hyperhidrose	7
Prurit	5
Rash	1
Sueurs nocturnes	1
Eruption cutanée toxique	1
Rash maculopapuleux	1
Angioedème	1
Eczéma	1
Kératose lichénoïde	1
Affections de l'oreille et du labyrinthe	38
Vertige	38
Affections vasculaires	22
Bouffée de chaleur	9
Hypertension	6
Hypotension	2
Instabilité hémodynamique	1
Hématome	1
Pression artérielle labile	1
Hypotension orthostatique	1
Infarctus	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	16
Chute	6
Erreur d'administration médicamenteuse	2
Hémorragie sous-durale	1
Lésion du conduit auditif	1
Intoxication volontaire	1
Lésion de la tête	1
Erreur de patient ayant reçu un médicament	1
Effet toxique de divers agents	1
Plainte liée à l'utilisation du produit	1
Fracture de côte	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	15
Dyspnée	7
Embolie pulmonaire	2
Pneumopathie d'inhalation	1
Insuffisance respiratoire aiguë	1
Trachéomalacie	1
Dyspnée d'effort	1
Trouble pulmonaire	1
Epistaxis	1
Affections oculaires	12
Vision trouble	4
Sensation anormale dans l'oeil	2
Sécheresse oculaire	1
Défauts visuels	1
Trouble de l'oeil	1
Diplopie	1
Anomalie des mouvements conjugués des yeux	1
Photophobie	1

Affections endocriniennes	10
Hypothyroïdie	6
Hyperthyroïdie	3
Insuffisance surrénalienne	1
Problèmes de produit	9
Problème de formule du produit	9
Troubles du métabolisme et de la nutrition	6
Appétit diminué	4
Hyponatrémie	1
Hyperglycémie	1
Affections congénitales, familiales et génétiques	5
Réduction d'un membre	1
Anomalies congénitales multiples	1
Syndactylie	1
Atrésie oesophagienne	1
Micrognathie	1
Infections et infestations	5
Infection des voies urinaires	2
Abcès au site d'injection	1
Rhinite	1
Infection mycotique vulvovaginale	1
Affections du rein et des voies urinaires	3
Douleur rénale	1
Pollakiurie	1
Glomérulonéphrite extramembraneuse	1
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	2
Restriction de croissance foetale	2
Caractéristiques socio-environnementales	2
Problème juridique	1
Incapacité de marcher	1
Affections hépatobiliaires	1
Hépatite aiguë	1
Actes médicaux et chirurgicaux	1
Arrêt du traitement	1
Nombre d'EI	753

Annexe 3 : Répartition par SOC de tous les EI déclarés dans les 1 745 cas répartis dans les 3 sous-groupes de l'analyse détaillée des cas de la BNPV

Répartition des EI par SOC	Sous-groupes			Total général
	Hyperthyroïdie	Hypothyroïdie	TSH Normales	
Blood	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Anémie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Hématome spontané	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Card	4,3%	3,3%	2,8%	3,1%
Angine de poitrine	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Arythmie	0,1%	0,3%	0,2%	0,2%
Bradycardie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Extrasystoles	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Extrasystoles supraventriculaires	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Fibrillation auriculaire	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Gêne cardiaque	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Insuffisance cardiaque	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Palpitations	2,2%	1,7%	1,6%	1,7%
Péricardite	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Tachycardie	1,6%	0,9%	0,7%	0,9%
Tachycardie supraventriculaire	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Trouble cardiaque	0,0%	0,1%	0,0%	0,1%
Ear	5,1%	4,4%	4,8%	4,8%
Acouphène	0,3%	0,2%	0,2%	0,2%
Douleur auriculaire	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Hypoacousie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Troubles auditifs	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Vertige	4,8%	4,1%	4,5%	4,5%
Vertige positionnel	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Endo	0,7%	1,2%	0,0%	0,4%
Goitre	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Hyperthyroïdie	0,7%	0,0%	0,0%	0,1%
Hypothyroïdie	0,0%	1,2%	0,0%	0,3%
Masse thyroïdienne	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Eye	1,6%	1,9%	2,0%	1,9%
Asthénopie	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Augmentation de la sécrétion lacrymale	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Baisse de l'acuité visuelle	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Blépharospasme	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Décollement du vitré	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Défauts visuels	0,1%	0,1%	0,4%	0,3%
Douleur oculaire	0,1%	0,2%	0,1%	0,1%
Erythème de la paupière	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Exophtalmie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Gêne oculaire	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Gonflement oculaire	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Hyperhémie oculaire	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Irritation des paupières	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Irritation oculaire	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Kératite	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Myoclonie de la paupière	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Oedème palpébral	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Photophobie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Prurit de l'oeil	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Sécheresse de la peau des paupières	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Sécheresse oculaire	0,1%	0,0%	0,2%	0,2%
Sensation anormale dans l'oeil	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Trouble de la sécrétion lacrymale	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Trouble de l'oeil	0,1%	0,0%	0,1%	0,1%
Vision trouble	0,7%	0,8%	0,8%	0,8%
Gastr	8,1%	9,3%	10,0%	9,6%
Aérophagie	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Altération de la couleur de la langue	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Altération de la couleur dentaire	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Bouche sèche	0,2%	0,2%	0,3%	0,3%
Changement d'habitude de transit	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Colite	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Constipation	0,5%	0,8%	0,8%	0,7%
Dents sensibles	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Dépôt dentaire	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Diarrhée	1,3%	1,6%	1,6%	1,5%
Distension abdominale	0,4%	0,3%	0,4%	0,4%
Douleur abdominale	0,7%	0,9%	1,0%	0,9%
Douleur abdominale basse	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Douleur abdominale haute	0,2%	0,5%	0,4%	0,4%
Douleur gastro-intestinale	0,1%	0,2%	0,1%	0,1%
Douleur gingivale	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Dyspepsie	0,1%	0,3%	0,5%	0,4%
Dysphagie	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Entérocolite	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Eructation	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Fèces anormaux	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Fissure anale	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Flatulence	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%
Gastrite	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Gêne abdominale	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Gêne anorectale	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Gêne buccale	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Glossodynie	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Hémorragie buccale	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Hémorragie gastro-intestinale	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Hémorroïdes	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Hyperchlorhydrie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Hypomotilité gastrique	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Langue chargée	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Langue gonflée	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Nausée	2,3%	2,4%	2,1%	2,2%
Occlusion de l'intestin grêle	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Occlusion intestinale	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Odeur de l'haleine	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Oesophagite	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Paresthésie orale	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Ptyalisme	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Reflux gastro-oesophagien	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Saignement gingival	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Selles fréquentes	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Selles molles	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Stomatite	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Trouble de la langue	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Trouble de la motricité gastro-intestinale	0,1%	0,2%	0,3%	0,3%
Trouble gastrique	0,1%	0,0%	0,1%	0,1%
Trouble gastro-intestinal	0,5%	0,9%	1,1%	1,0%
Trouble gastro-intestinal fonctionnel	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Ulcération linguale	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Ulcère aphteux	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Vomissement	0,4%	0,3%	0,4%	0,4%
Genrl	12,3%	14,5%	13,9%	13,8%
Affection aggravée	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Asthénie	2,4%	2,4%	2,1%	2,2%
Détérioration générale de l'état de santé	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Douleur	0,5%	0,7%	0,6%	0,6%
Douleur thoracique	0,1%	0,4%	0,2%	0,3%
Faim	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Fatigue	6,7%	8,1%	8,1%	8,0%
Fièvre	0,1%	0,0%	0,1%	0,1%
Frissons	0,1%	0,2%	0,1%	0,1%
Gêne	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Gêne thoracique	0,0%	0,3%	0,2%	0,2%
Gonflement périphérique	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Hyperthermie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Hypothermie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Inflammation	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Intolérance à la température	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%
Malaise	0,6%	0,5%	0,7%	0,6%
Oedème	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Oedème de la face	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Oedème généralisé	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Oedème localisé	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Oedèmes périphériques	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Pleurs	0,1%	0,2%	0,1%	0,1%
Sécheresse muqueuse	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Sensation de chaud	0,1%	0,0%	0,1%	0,1%
Sensation de corps étranger	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Sensation de froid	0,1%	0,3%	0,3%	0,3%
Sensation de modification de la température corporelle	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Sensation de nervosité	0,2%	0,1%	0,2%	0,2%
Sensation d'ébriété	0,1%	0,0%	0,1%	0,1%
Sensation d'état anormal	0,4%	0,1%	0,2%	0,2%
Sensation d'oppression	0,1%	0,3%	0,1%	0,1%
Soif	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%
Tolérance à l'effort diminuée	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Trouble de la thermorégulation	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Troubles de la démarche	0,1%	0,2%	0,1%	0,1%
Tuméfaction	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Hepat	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Hypertransaminasémie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Immun	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Hypersensibilité	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Infec	0,1%	0,2%	0,1%	0,1%
Angine	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Bronchite	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Conjonctivite	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Gastroentérite	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Gingivite	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Herpès buccal	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Infection des voies urinaires	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Infection mycotique vulvovaginale	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Infection pulmonaire	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Pustules au site d'application	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Rhinite	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Sinusite	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Zona	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Inj&P	0,4%	0,3%	0,1%	0,2%
Brûlure de l'oeil	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Brûlure oesophagienne	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Brûlure thermique	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Chute	0,3%	0,2%	0,1%	0,1%
Intoxication alcoolique	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Lésion vasculaire	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Rupture d'un tendon	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Inv	16,9%	18,5%	18,3%	18,2%
Alanine aminotransférase augmentée	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Anticorps antithyroïde positif	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Aspartate aminotransférase augmentée	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cholestérol sanguin augmenté	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Complexe QRS anormal à l'électrocardiogramme	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Créatine phosphokinase sanguine augmentée	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Durée du transit intestinal augmenté	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Enzyme hépatique augmentée	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Fer sanguin diminué	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Fluctuations de la température corporelle	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Fréquence cardiaque augmentée	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Fréquence cardiaque diminuée	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Gamma-glutamyltransférase augmentée	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Glucose sanguin augmenté	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Hémoglobine glycosylée augmentée	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
INR diminué	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Mesure de la pression sanguine	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Poids anormal	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Poids augmenté	2,2%	3,4%	2,7%	2,8%
Poids diminué	0,9%	0,4%	0,6%	0,6%
Pression artérielle augmentée	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Pression artérielle diastolique anormale	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Pression artérielle diminuée	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Sang dans l'urine	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Température corporelle anormale	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Température diminuée	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Thyroxine augmentée	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Thyroxine libre augmentée	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Thyroxine normale	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Transaminases augmentées	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
TSH sanguine	1,6%	0,5%	2,7%	2,1%
TSH sanguine anormale	0,2%	0,3%	0,1%	0,1%
TSH sanguine augmentée	0,7%	12,7%	1,7%	4,1%
TSH sanguine diminuée	9,8%	0,2%	1,2%	1,9%

TSH sanguine normale	1,0%	0,5%	8,8%	6,1%
Metab	0,7%	0,6%	0,6%	0,6%
Amaigrissement léger	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Appétit augmenté	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Appétit diminué	0,6%	0,4%	0,3%	0,3%
Décompensation diabétique métabolique	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Déshydratation	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Diabète	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Diabète sucré déséquilibré	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Gain pondéral anormal	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%
Hypercholestérolémie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Hypertriglycéridémie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Hyperuricémie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Intolérance au lactose	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Polydipsie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Rétention liquidienne	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Trouble de l'alimentation	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Trouble de l'appétit	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Musc	10,4%	11,4%	10,9%	11,0%
Arthralgie	1,8%	2,2%	2,4%	2,3%
Arthropathie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Arthrose	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Atrophie musculaire	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cervicalgie	0,0%	0,1%	0,2%	0,1%
Chondrocalcinose	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Chondropathie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Contractions fasciculaires	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Contractures musculaires	4,0%	4,0%	3,4%	3,6%
Diminution de la mobilité	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Dorsalgie	0,1%	0,3%	0,2%	0,2%
Douleur de la mâchoire	0,1%	0,1%	0,0%	0,0%
Douleur d'un tendon	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Douleur musculosquelettique	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Douleur musculosquelettique du thorax	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Douleur osseuse	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%
Douleur rachidienne	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Enthésopathie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Extrémités douloureuses	0,8%	0,5%	0,9%	0,8%
Faiblesse musculaire	0,1%	0,3%	0,2%	0,2%
Fatigue musculaire	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Gêne dans un membre	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Gêne musculosquelettique	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Myalgie	2,7%	2,8%	2,7%	2,8%
Myalgie intercostale	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Ostéoporose	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Périarthrite	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Raideur articulaire	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Raideur musculosquelettique	0,0%	0,1%	0,2%	0,1%
Rhumatisme articulaire aigu	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Tendinite	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
Ténosynovite sténosante	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Tension musculaire	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Torticolis	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Trouble musculaire	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%

Trouble tendineux	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Tuméfaction articulaire	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Neopl	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Hémangiome cutané	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Léiomyome utérin	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Nerv	12,0%	12,7%	12,1%	12,2%
Amnésie	0,9%	1,1%	0,8%	0,9%
Aphasie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Aréflexie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Atteinte de la mémoire	0,4%	0,7%	0,7%	0,7%
Céphalée	5,3%	5,2%	5,5%	5,4%
Céphalée de tension	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Chutes brusques par dérobement des jambes	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Contractions musculaires involontaires	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Coordination anormale	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Défaut du champ visuel	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Détérioration mentale	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Dysgraphie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Dysgueusie	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Elocution lente	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Endormissement soudain	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Fourmillements	0,1%	0,3%	0,2%	0,2%
Gêne de la tête	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Hyperactivité psychomotrice	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Hypersomnie	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Hypoesthésie	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Hypokinésie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Hypotonie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Incohérence	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Maladie de Parkinson	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Maladresse	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Migraine	0,8%	1,1%	0,7%	0,8%
Migraine avec aura	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Névralgie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Névralgie occipitale	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Paralysie	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Paresthésie	0,3%	0,3%	0,2%	0,2%
Perte de conscience	0,1%	0,0%	0,1%	0,0%
Perturbation de l'attention	0,8%	1,3%	1,2%	1,2%
Petit mal épileptique	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Prodromes de syncope	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Sciatique	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Sensation de brûlure	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Sensation vertigineuse	0,8%	0,6%	0,6%	0,6%
Sommeil de mauvaise qualité	0,0%	0,1%	0,2%	0,1%
Somnolence	0,4%	0,3%	0,2%	0,3%
Spasme facial	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Syncope	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Syndrome des jambes sans repos	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Syndrome du canal carpien	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Tremblement	0,9%	0,5%	0,5%	0,5%
Trouble cognitif	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Trouble de la parole	0,1%	0,0%	0,1%	0,1%
Trouble de l'équilibre	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%

Trouble du langage	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Preg	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Accouchement prématuré	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Avortement spontané	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Prod	1,8%	0,9%	1,4%	1,3%
Problème de forme du produit	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%
Problème de formule du produit	1,6%	0,9%	1,4%	1,3%
Psych	14,3%	11,5%	11,8%	12,0%
Agitation	0,0%	0,1%	0,2%	0,2%
Agoraphobie	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Agression	0,1%	0,3%	0,2%	0,2%
Anhédonie	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Anomalie du comportement	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Anxiété	0,9%	0,8%	0,9%	0,9%
Apathie	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Attaque de panique	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Baisse de l'intérêt	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Bradyphrénie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cauchemar	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Colère	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Comportement d'évitement social	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Déficit de l'attention/hyperactivité	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Dépression	1,6%	1,3%	1,2%	1,3%
Dépression majeure	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Désorientation	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Détresse émotionnelle	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Diminution de la libido	0,1%	0,1%	0,0%	0,1%
Dysphémie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Enurésie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Etat confusionnel	0,2%	0,2%	0,1%	0,2%
Etat larmoyant	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Fatigue mentale	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Humeur dépressive	0,4%	0,5%	0,4%	0,4%
Humeur euphorique	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Humeur modifiée	0,3%	0,2%	0,1%	0,2%
Idées suicidaires	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Impatience	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Impatiences	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Insomnie	5,0%	3,5%	4,0%	4,0%
Insomnie de début de nuit	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%
Insomnie de milieu de nuit	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%
Insomnie terminale	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Irritabilité	2,2%	1,7%	1,5%	1,6%
Labilité affective	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Morosité	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Nervosité	0,7%	0,3%	0,5%	0,4%
Paranoïa	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Perte de la libido	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Peur de la maladie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Phobie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Réaction de panique	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Sautes d'humeur	0,1%	0,3%	0,2%	0,2%
Stress	0,2%	0,1%	0,1%	0,1%
Symptôme dépressif	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%

Symptôme psychiatrique	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Syndrome de burnout	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Tachyphrénie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Tension nerveuse	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Trouble affectif	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Trouble de la communication	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Trouble de la libido	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Trouble de l'adaptation avec humeur dépressive	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Trouble de l'humeur induit par une substance	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Trouble du comportement social	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Trouble du sommeil	1,0%	0,8%	1,0%	1,0%
Troubles affectifs	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%
Troubles du raisonnement	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Renal	0,1%	0,2%	0,3%	0,3%
Débit d'urine diminué	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Douleur rénale	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Dysurie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Impériosité mictionnelle	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Nycturie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Odeur d'urine anormale	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Pollakiurie	0,1%	0,0%	0,1%	0,1%
Polyurie	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Trouble des voies urinaires	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Trouble mictionnel	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Repro	0,3%	0,3%	0,2%	0,2%
Aménorrhée	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Douleur mammaire	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Dysérection	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Dysménorrhée	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Ménorragie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Métrorragie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Pertes vaginales	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Polyménorrhée	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Prurit génital	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Règles irrégulières	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Sécheresse vulvovaginale	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Trouble menstruel	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Resp	1,1%	1,2%	1,4%	1,3%
Bronchopneumopathie chronique obstructive	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Crise d'asthme	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Douleur oropharyngée	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Douleur pulmonaire	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Dysphonie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Dyspnée	0,9%	0,8%	0,9%	0,9%
Dyspnée d'effort	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Embolie pulmonaire	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Emphysème	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Epistaxis	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Etouffement	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Gêne laryngée	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Gêne oropharyngée	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Gonflement oropharyngé	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Hoquet	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Hypercapnie	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%

Insuffisance respiratoire	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Oedème pharyngé	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Oedème trachéal	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Râles	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Rhinite allergique	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Rhinorrhée	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Ronflement	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Sensation d'asphyxie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Sensation de gorge serrée	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Symptôme d'allergie respiratoire	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Toux	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Trouble respiratoire	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Skin	7,6%	5,7%	6,9%	6,7%
Acné	0,0%	0,0%	0,1%	0,1%
Alopécie	1,5%	1,5%	1,7%	1,6%
Alopécie diffuse	2,8%	2,1%	2,4%	2,4%
Angioedème	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Croissance des ongles anormale	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Eczéma	0,1%	0,1%	0,0%	0,0%
Erythème	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Exfoliation cutanée	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Fragilité cutanée	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Hémorragie sous-cutanée	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Hyperhidrose	1,6%	0,9%	1,2%	1,2%
Hypertrichose	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Hypotrichose	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Lésion de la peau	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Lichen scléroatrophique	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Livedo réticulaire	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Odeur anormale de la peau	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Onychoclasie	0,1%	0,1%	0,0%	0,0%
Peau ridée	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Pelade	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Pied diabétique	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Pousse anormale des cheveux ou des poils	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Prurit	0,7%	0,3%	0,4%	0,4%
Prurit généralisé	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Psoriasis	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Rash	0,1%	0,0%	0,1%	0,1%
Rash maculeux	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Rash prurigineux	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Réaction de photosensibilité	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Rebond de psoriasis	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Rosacée	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Sécheresse cutanée	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
Striures unguéales	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Sueur froide	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Sueurs nocturnes	0,1%	0,1%	0,3%	0,2%
Texture anormale des cheveux ou des poils	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Trouble de la peau	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Trouble pileux	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Trouble unguéal	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Urticaire	0,1%	0,0%	0,1%	0,1%
Vitiligo	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

SocCi	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Capacité de conduite altérée	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Incapacité	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Ménopause	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Surg	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Changement de traitement	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Isolement du patient	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Vasc	2,1%	2,0%	2,2%	2,1%
Bouffée congestive	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Bouffée de chaleur	1,4%	1,4%	1,5%	1,5%
Froideur des extrémités	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Hématome	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Hémorragie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Hypertension	0,5%	0,3%	0,3%	0,3%
Hypotension	0,1%	0,2%	0,2%	0,2%
Hypotension orthostatique	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Pression artérielle labile	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Pression artérielle mal contrôlée	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Variation de la pression artérielle	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Total général	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%