

Enquête officielle sur les spécialités à base de Lévothyroxine

LEVOTHYROX® (Laboratoire Merck Santé)

EUTHYRAL® (Laboratoire Merck Santé)

EUTHYROX® (Laboratoire Merck Santé)

L-THYROXINE SERB® (Laboratoire Serb)

L-THYROXINE HENNING® (Laboratoire Sanofi)

TCAPS® (Laboratoire Genevrier)

THYROFIX® (Laboratoire Uni-Pharma)

4^{ème} rapport pour Lévothyrox®

2^{ème} rapport pour les autres spécialités

Présenté au Comité Scientifique Permanent de Surveillance et Pharmacovigilance du 28 janvier 2000

Date d'ouverture du Suivi national/Enquête/Point	1 ^{er} mars 2017
CRPV rapporteur	LYON
Nom de l'expert rapporteur	
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV)	
CRPV Relecteur	Bordeaux
Nom de l'expert relecteur	
Nom du ou des laboratoires/Date d'envoi au(x) laboratoire(s)	Genevrier, Merck Serono, Merck Santé, Sanofi, Serb, Uni-Pharma
Date de la dernière présentation en CTPV	06/07/2018

Table des matières

1. Contexte et objectifs de ce rapport	5
2. Méthodes	6
2.1. Données des laboratoires.....	6
2.2. Données de l'ANSM et des CRPV	6
2.3. Méthode d'analyse des cas	6
3. Résultats	7
3.1. Lévothyrox [®]	7
3.1.1. Nombre de cas retenus	7
3.1.2. Chiffres de vente et données d'exposition.....	8
3.1.3. Analyse des données de pharmacovigilance (hors grossesse).....	8
a. Analyse globale des notifications	8
b. Analyse des cas d'intérêt.....	11
3.1.4. Analyse des cas grossesse	15
3.2. Autres formulations de lévothyroxine	15
3.2.1. Nombre des cas retenus.....	15
3.2.2. Données d'exposition	16
3.2.3. Analyse des données de pharmacovigilance.....	17
a. EUTHYRAL[®]	17
b. EUTHYROX[®]	17
c. TCAPS[®]	18
d. THYROFIX[®]	18
e. L-THYROXIN HENNING[®]	18
f. L-THYROXIN SERB[®]	18
3.3. Détection automatisée du signal	19
4. Données de la littérature	19
5. Discussion et conclusion	19
6. Mise à jour des données de notification	20

ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et produits de Santé

BNPV : Base Nationale de PharmacoVigilance

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CTPV: Comité Technique de Pharmacovigilance

DDD: Defined Daily Dose (dose définie journalière)

EI: Effet Indésirable

EIG: Effet Indésirable Grave

Lévothyrox AF: Lévothyrox Ancienne formule

Lévothyrox NF: Lévothyrox Nouvelle formule

SNDS: Système National des Données de Santé

SOC : System Organ Class ou classe organe

TSH : Thyroid Stimulating Hormone ou Thyrotropine

Résumé

Objectifs du rapport

Une enquête de pharmacovigilance a été ouverte en mars 2017 pour surveiller le profil de sécurité lié au changement de formule du Lévothyrox[®], notamment les potentielles perturbations de l'équilibre thyroïdien. Les résultats ont été présentés au Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) d'octobre 2017 puis en janvier, mai et juillet 2018. L'analyse des données n'avait pas permis d'identifier de nouveaux signaux ou des patients à risque, ni de proposer d'hypothèse à la survenue de ces effets. En parallèle, une enquête portant sur les autres spécialités à base de lévothyroxine (Euthyral[®], Euthyrox[®], L-Thyroxin Henning[®], L-Thyroxine Serb[®], Thyrofix[®]), ouverte en novembre 2017 avec les mêmes objectifs et présentée au CTPV en janvier et juillet 2018, aboutissait aux mêmes conclusions. A l'issue du CTPV de juillet 2018, il a été proposé de poursuivre la surveillance des médicaments à base de lévothyroxine dans le cadre d'un programme de pharmacovigilance adapté, intégrant la détection automatisée de signal, l'analyse des cas marquants, et la présentation régulière en Comité Scientifique Permanent. Ce suivi devait limiter l'analyse aux cas graves hors "autre situation médicale grave" notifiés en France depuis la fin de la précédente enquête.

Méthodes

Les données des laboratoires (fiches CIOMS et line listing) et de la BNPV (fiches denses et line listing) ont été transmises pour tous les cas graves hors "autre situation médicale grave" sur la période du 16/04/2018 au 31/08/2019 pour Lévothyrox NF[®] et du 01/04/2018 au 31/08/2019 pour les autres spécialités à base de lévothyroxine. Les chiffres de vente et une estimation de l'exposition en France ont été communiqués par les laboratoires. L'ANSM a fourni les résultats d'une analyse de détection automatisée du signal, les données de la littérature et les cas marquants. Les cas graves ont fait l'objet d'une analyse individuelle. Les effets indésirables (EI) codés ont été pris en compte individuellement pour l'analyse par SOC puis regroupés en syndrome pour l'analyse clinique. Autant que possible, les données de cette enquête ont été comparées aux précédentes, particulièrement pour la nature des EI, les cas de suicidalité et les décès.

Résultats

Sur la période de 16,5 mois de cette enquête, les données de ventes montrent une exposition majoritaire au Lévothyrox[®] (environ 72%), puis la L-Thyroxin Henning[®] (21%) et l'Euthyrox (5%). Cette répartition est cohérente avec la mise à disposition progressive d'autres spécialités depuis octobre 2017, brisant la situation quasi monopolistique de Lévothyrox[®] en France. Au total, 295 notifications ont été reçues pour l'ensemble des spécialités, dont 103 exclus (suivis de cas déjà déclarés, cas non informatifs ou non attribuable à la lévothyroxine). Les cas retenus concernent majoritairement le Lévothyrox[®] (173 cas), puis la L-Thyroxin Henning[®] (12), l'Euthyrox[®] (3), l'Euthyral[®] (2), Tcaps[®] (1) et Thyrofix[®] (1). Pour le Lévothyrox[®], le type de critère de gravité est majoritairement l'hospitalisation.

Pour le Lévothyrox[®] (168 cas d'EI graves [EIG] et 5 cas grossesse), le nombre de notification diminue au cours du temps pour atteindre moins de 10 cas par mois au 1^{er} semestre 2019. En prenant en compte uniquement les cas d'EIG notifiés aux CRPV et un taux mensuel moyen de notification, cette diminution est de 90% par rapport aux 3 enquêtes précédentes (87 cas notifiés aux CRPV sur la période actuelle de 16,5 mois vs. 651 sur les périodes antérieures de 12,5 mois). Sur ces mêmes critères, on note pour l'enquête actuelle une proportion un peu plus importante de *décès* (10,3% vs. 3,1%), moins importante d'*incapacité/invalidité* (11,5% vs. 26,1%), et équivalente d'*hospitalisation* (72,4% vs. 68,2%) ou de *mise en jeu du pronostic vital* (5,7% vs 2,6%).

Les 168 cas graves hors grossesse totalisent 908 EI. Les SOC les plus représentés sont: *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* (19,8% des EI), *Affections du système nerveux* (19,1%) et *Affections psychiatriques* (15,3%). Cette répartition est superposable à la présentation précédente. De même, pour les cas graves notifiés aux CRPV, les EI les plus fréquemment codés sont identiques à ceux de l'enquête précédente : *asthénie, malaise* (9,8% vs. 12%), *céphalée, migraine, trouble de l'attention* (6% vs 7%), *dépression et insomnie* (5,2% vs.5%), *vertiges* (4,6% vs. 6%), *nausée et diarrhée* (4,1% vs. 4%), *contracture musculaire, arthralgie, myalgie* (3,6% vs 7%), *alopécie et hyperhydrose* (3,3% vs. 4%). Les données sur la TSH, interprétables dans 30 cas, retrouvent une TSH normale (18 cas), diminuée (5 cas), augmentée (4 cas) ou inchangée (3 cas) après la substitution. Un switch vers une autre formulation de lévothyroxine a été réalisé chez 75 patients. Pour les 49 patients correctement évaluables, l'évolution s'est traduite par une guérison ou une amélioration (39 cas) ou la persistance des signes (10 cas). Quinze décès ont été notifiés, dont 4 par suicide. Pour 13 de ces cas, les données sont trop peu informatives pour évaluer le rôle du Lévothyrox[®] ou ne sont pas en faveur de son implication en raison d'une autre cause plus probable ou d'une survenue à distance de l'arrêt du traitement. Les deux derniers cas sont des suicides pour lesquels la responsabilité du Lévothyrox[®] peut être discutée. Enfin, 12 cas d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide ont été notifiés, avec la notion d'antécédents psychiatriques ou de facteurs favorisants chez 9 patients.

Pour les alternatives, 19 des 22 cas reçus ont été retenus. Ils impliquent essentiellement la L-Thyroxin Henning[®] (55% des cas) et l'Euthyrox[®] (23%), avec des EI majoritairement neurologiques ou psychiatriques, ou des symptômes généraux. Bien que le très faible nombre d'EIG rapportés dans cette enquête ne permette pas de comparaison appropriée avec l'enquête précédente, ils sont de même nature et avec une répartition proche. Le seul cas de décès est un suicide impliquant la L-Thyroxin Henning[®] (patient substitué pour des signes dépressifs apparus sous Lévothyrox[®] NF et suicide 3 mois après cette substitution).

Conclusion et propositions

En prenant en compte le taux moyen mensuel de notification, cette nouvelle enquête confirme une diminution considérable de la notification des cas graves hors "autre situation médicale grave" pour le Lévothyrox[®] par rapport à l'enquête précédente (-90%), particulièrement nette au 1^{er} semestre 2019 (moins de 10 cas/mois). Elle est un de l'ordre de 67% pour les autres spécialités. Ce constat, ainsi que la présence de symptômes de nature et de distribution superposables à ceux décrits lors des présentations précédentes et l'absence de signaux émergents, conduisent les rapporteurs à proposer d'interrompre ce suivi qui ne semble plus approprié et de limiter la surveillance à l'analyse des cas marquants.

1. Contexte et objectifs de ce rapport

En prévision de la mise à disposition de la nouvelle formule (NF) de Lévothyrox[®] en mars 2017, une enquête de pharmacovigilance a été ouverte à cette date afin de surveiller le profil de sécurité lié au changement de formule, notamment les perturbations de l'équilibre thyroïdien et le risque d'erreurs médicamenteuses. L'importance des notifications au système national de pharmacovigilance avait finalement conduit à analyser l'ensemble des EI rapportés.

En parallèle, l'existence ou la mise à disposition d'alternatives en cas d'EI avec le Lévothyrox NF[®] a conduit, en novembre 2017, à élargir l'enquête aux 6 autres spécialités à base de lévothyroxine. Parmi elles, Euthyral[®] et L-Thyroxin Serb[®] étaient déjà commercialisées lors de l'ouverture de cette enquête. Euthyrox[®], L-Thyroxin Henning[®], Thyrofix[®] et Tcaps[®] ont été commercialisées ou importées à partir de fin 2017-début 2018 afin de diversifier le nombre de spécialités permettant de substituer le Lévothyrox NF[®]. Toutes ces alternatives disposent d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) sur le territoire français, sauf Euthyrox[®] (équivalent à Lévothyrox[®] AF), importé d'Allemagne puis de Russie depuis le 2/10/17. Les spécialités concernées par ce rapport sont indiquées sur le tableau 1 :

Tableau 1: Spécialités à base de lévothyroxine actuellement disponibles sur le marché français

Nom Commercial (DCI)	Forme Pharmaceutique	Excipients à effet notoire	Date AMM en France	Titulaire AMM
EUTHYRAL[®] (Lévothyroxine et liothyronine)	Comprimé sécable LT4 100 µg+LT3 20µg	Lactose	18/11/1997	Merck Serono
EUTHYROX[®] (Lévothyroxine)	Comprimé sécable 25 à 125 µg	Lactose	Pas d'AMM Allemagne puis Russie (autorisation importation)	Merck Santé
LEVOTHYROX[®] AF (Lévothyroxine)	Comprimé sécable 25 à 200 µg	Lactose	02/06/1980 (cp à 50µg)*	Merck Santé
LEVOTHYROX[®] NF (Lévothyroxine)	Comprimé sécable 25 à 200 µg	Mannitol	27/09/2016	Merck Santé
L-THYROXINE SERB[®] (Lévothyroxine)	Solution buvable en goutte 150 µg/mL	Alcool Crémophor Propylène glycol	08/02/1982	Serb
L-THYROXIN HENNING[®] (Lévothyroxine)	Comprimé sécable 25 µg à 200 µg	Huile de ricin hydrogénée	25/01/2018	Sanofi
THYROFIX[®] (Lévothyroxine)	Comprimé non sécable 25-50-75 et 100 µg	Néant	20/09/2017	Uni-Pharma
TCAPS*** (Lévothyroxine)	Capsule molle 13 à 200 µg	Glycérol	13/02/2018	Genevrier

* Les autres dates d'AMM du Lévothyrox sont les 8/2/82 (100 µg), 26/1/88 (25, 75 et 150 µg) et 9/2/99 (125, 175, 200 µg).

** Autres pays commercialisant le Lévothyrox[®] NF : Suisse (04/2018), Turquie (10/2018), Allemagne (04/2019), Belgique et Luxembourg (05/2019), Autriche et Pays Bas (06/2019), Bulgarie (08/2019)

*** Spécialité non remboursable (pas de demande de remboursement faite par le laboratoire)

Les rapports d'expertise de ces spécialités ont été présentés aux CTPV d'octobre 2017, janvier et juillet 2018 pour le Lévothyrox[®] (CRPV de Rennes et Lille) et de janvier et juillet 2018 pour les autres spécialités (CRPV de Toulouse et Bordeaux). Pour le Lévothyrox[®], ces rapports confirmaient la survenue possible de déséquilibre thyroïdien lors du changement de formulation, avec un profil clinique d'EI similaire entre les formules, mais une fréquence de signalement totalement inattendue. L'analyse des données ne permettait pas d'identifier de nouveaux signaux ou des patients à risque, ni de proposer d'hypothèse à la survenue de ces effets.

Le CTPV de juillet 2018 avait conclu que les résultats de ces enquêtes ne permettaient plus de progresser sur ce dossier et proposait de la poursuivre dans le cadre d'un **programme de surveillance de pharmacovigilance adapté, intégrant la détection automatisée de signal, l'analyse des cas marquants, et la présentation régulière en CTPV**. Une nouvelle méthodologie d'enquête a ainsi été définie lors d'une réunion le 20/11/2018, actant que ce 4^{ème} rapport se limiterait aux cas graves hors cas "autre situation médicale grave", rapportés en France depuis la dernière présentation jusqu'au 18/4/2019. En raison du faible nombre de cas notifiés, et après accord de l'ANSM, le rapporteur a étendu l'inclusion des cas jusqu'au 31/08/2019 (date de saisie initiale du cas).

2. Méthodes

2.1. Données des laboratoires

A la demande de l'ANSM (10/12/2018), les laboratoires ont fourni, pour la période allant du 01/04/2018 (spécialités alternatives) ou du 16/04/2018 (Lévothyrox®) au 15/04/2019, les documents demandés selon les modalités suivantes:

- transmission sans délai des fiches CIOMS des cas de décès et mise en jeu du pronostic vital,
- line-listing et fiches CIOMS des cas graves hors cas codés "autre situation médicale grave" rapportés en France entre la date de fin du recueil des enquêtes présentées en juillet 2018 et le 30/11/2018, puis mensuellement à partir de cette date,
- chiffres de vente en France et estimation de l'exposition exprimée en patients-année sur la base d'une DDD de 100 µg (dose quotidienne moyenne utilisée en France).

2.2. Données de l'ANSM et des CRPV

L'ANSM a fourni :

- un fichier Excel comportant les données de la détection automatisée du signal pour l'analyse de nouveaux signaux potentiels à partir des cas de la BNPV saisis entre le 18/04/2018 et le 18/04/2019,
- le line-listing et les fiches denses des cas saisis entre le 01/04/2018 (spécialités alternatives) ou le 18/04/2018 (Lévothyrox®) et le 31/08/2019 (version initiale) sur les critères suivants:
 - Spécialités à base de Lévothyroxine (hors cas codés en principe actif),
 - Imputabilité OMS : suspect/interaction,
 - Gravité : cas grave hors critère "Autre situation médicale grave",
 - Aucune restriction sur la population, le type de circonstances ou les EI.

Ces données ont ensuite été actualisées jusqu'au 31/8/2019 à la demande du rapporteur.

2.3. Méthode d'analyse des cas

Tous les cas ont été analysés individuellement conduisant à en éliminer sur les critères suivants :

- Pour l'ensemble des spécialités à base de lévothyroxine :
 - Chronologie incompatible avec la nature de l'EIG,
 - EIG caractéristique d'une autre cause médicamenteuse,
 - Surdosage volontaire avec la lévothyroxine sans contexte de traitement habituel par celle-ci,
 - Suivi de cas de la 3^{ème} enquête et n'ajoutant pas d'information significative,
 - Doublet CRPV/Laboratoire.
- Pour le Lévothyrox® :
 - EIG attribuable à l'AF ou ayant débuté avant mars 2017 (date de lancement de la NF en France),

- Dates de l'EIG et du traitement avec la NF non mentionnées.
- EIG attribuable à une autre spécialité à base de lévothyroxine

Les principes ou définitions suivants ont été retenus pour l'analyse:

- En l'absence de précision sur la formule de Lévothyrox[®] impliquée et afin de ne pas exclure des cas potentiels, il a été considéré que ceux survenus entre avril 2017 (date de mise à disposition de la NF) et mai 2017 (date d'arrêt de la distribution de l'AF) étaient potentiellement attribuables à la NF,
- Prise en compte individuelle des EIG pour l'analyse par SOC puis regroupement en syndrome principal pour l'analyse clinique lorsque ceci était possible.
- Résultats de la TSH (norme du laboratoire ou de 0,4-4 mUI/L selon les normes consensuelles utilisées lors de précédents rapports) pris en compte uniquement s'ils étaient obtenus au moins un mois après la substitution¹ et avec une valeur de référence avant la substitution et classés de la façon suivante:
 - normaux si la TSH était dans les normes au moment de l'EIG,
 - augmentés si la TSH était > 4mUI/L avec un dosage normal sous l'AF,
 - diminués si la TSH était < 0,4mUI/L avec un dosage normal sous l'AF,
 - non interprétables en l'absence de valeur de référence avant la substitution.

En raison du nombre important de symptômes et/ou signes biologiques listés dans certains cas (jusqu'à 40), seuls les signes cliniques considérés comme les plus pertinents par le rapporteur ont été recensés, les manifestations biologiques n'étant retenues que lorsqu'elles témoignaient d'une pathologie avérée. Par ailleurs, les symptômes de même nature ont été regroupés (asthénie/fatigue, fourmillement/paresthésie, vertige/sensations vertigineuses,...). Au final, un maximum de 13 symptômes/signes cliniques par patient a été retenu pour l'analyse.

Une analyse des cas d'intérêt comportant les décès, les cas de suicidalité (suicide, tentative de suicide et idée suicidaire), les cas de mise en jeu du pronostic vital ou d'incapacité/invalidité et les cas d'anomalie congénitale a été réalisée. Enfin, et autant que possible, les données de cette enquête seront comparées aux précédentes, particulièrement la nature des EIG et les cas de suicidalité.

3. Résultats

3.1. Lévothyrox[®]

3.1.1. Nombre de cas retenus

Sur la période de l'enquête, 273 cas ont été reçus (142 du laboratoire et 131 de la BNPV). Quarante-sept cas du laboratoire correspondant à des suivis de cas traités lors des enquêtes précédentes et sans information significative supplémentaire ont été d'emblée exclus. Le nombre de cas initiaux sur la période est donc de 226 dont 53 ont été secondairement exclus pour les raisons suivantes:

- 27 attribuables à un autre médicament²,
- 9 attribuables à l'AF ou une autre formule,
- 8 sans date de traitement et d'EIG (dont 3 cas de décès non informatifs),

¹ 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.

² Dont 9 hémorragies sous anticoagulant oral, 5 pneumopathies interstitielles (immunosuppresseurs, amiodarone, méthotrexate), 3 acidoses lactiques sous metformine, 4 agranulocytose/aplasie médullaire (rituximab/cotrimoxazole, carbimazole, chimiothérapie)

- 4 sans EIG spécifié (simple mention d'une hospitalisation pour cause inconnue),
- 2 intoxications volontaires en dehors d'un contexte de traitement chronique,
- 2 doublons laboratoire/CRPV,
- 1 cancer solide après au maximum 1,5 an de traitement.

Au total, 173 notifications ont été retenues pour l'analyse finale (92 des CRPV et 81 du laboratoire) dont 168 cas d'EIG et 5 cas grossesse. Ces derniers seront analysés séparément.

3.1.2. Chiffres de vente et données d'exposition

L'estimation du nombre de patients exposés a été calculée sur la base des données de vente et d'une dose quotidienne moyenne (DDD) de 100 µg. Les données d'exposition exprimées en patients-années et le nombre de cas notifiés sur la période de ce rapport sont indiqués sur la figure 1.

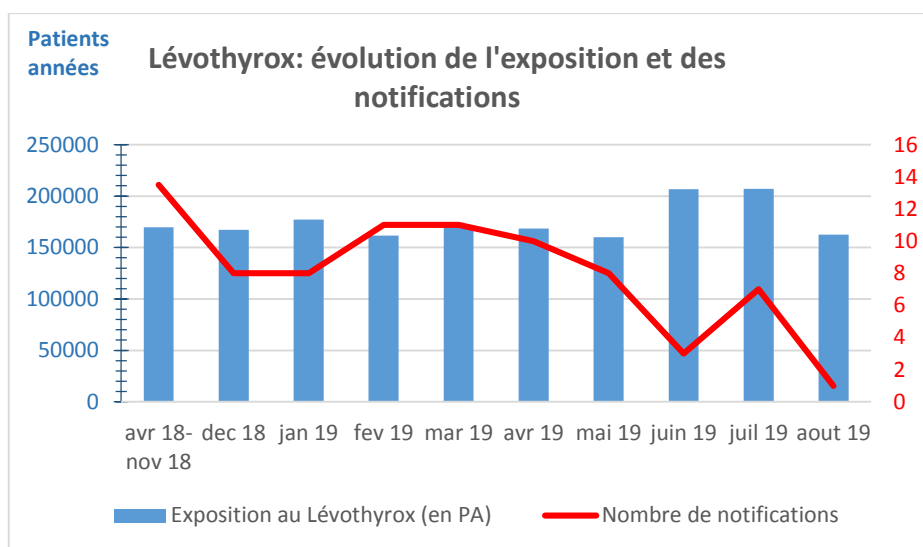


Figure 1 : Evolution de l'exposition et des notifications (cas retenus uniquement)

NB: pour avril à novembre 2018, l'exposition et les notifications sont représentées par la moyenne sur cette période.

Le nombre de cas notifiés diminue régulièrement, surtout depuis le 2^{ème} trimestre 2019 (moins de 10 cas par mois), alors que l'exposition est restée relativement stable depuis avril 2018.

Sur la période de 16,5 mois de ce suivi, l'exposition est estimée à 2,9 millions de patients-années, soit 2,1 millions de patients traités sur un an. Elle est un peu inférieure à celle estimée sur les 12,5 mois des 3 enquêtes précédentes (2,2 millions de patients). En prenant en compte uniquement les cas initiaux notifiés aux CRPV, l'estimation de l'incidence des cas graves (hors "autre situation médicale grave") notifiés et retenus est de 131 cas pour 2,1 millions de patients pour ce suivi, soit 1 cas pour 16 000 vs 659 cas pour 2,2 millions de patients, soit 1 cas pour 3 340, pour les 3 rapports précédents.

3.1.3. Analyse des données de pharmacovigilance (hors grossesse)

a. Analyse globale des notifications

Au total, 168 cas graves ont été retenus pour l'analyse (128 hospitalisations, 19 incapacité/invalidité, 6 mises en jeu du pronostic vital et 15 décès). Les déclarants sont non professionnels de santé pour 115 (68,5%) cas, dont 38 (33%) médicalement confirmés. Il s'agit en majorité de cas survenus en 2017 (49,1% vs 31,2% en 2018 et 5,8% en 2019, non précisé dans 13,9%).

En comparaison aux 3 présentations précédentes, et en prenant en compte uniquement les cas graves hors "autres situation médicale grave" déclarés aux CRPV, on observe:

- Une diminution de 90% des notifications par rapport aux 3 rapports précédents (87 cas notifiés sur cette période de 16,5 mois vs. 651 sur les périodes antérieures de 12,5 mois).
- Une répartition des critères de gravité équivalente pour hospitalisation et mises en jeu du pronostic vital, un peu supérieure pour décès et moindre pour incapacité / invalidité.

	Enquête actuelle	Enquête 1 à 3
Durée de la période du recueil	16,5 mois	12,5 mois
Nombre total de cas graves dont :	87	651
- hospitalisation	63 (72,4%)	444 (68,2%)
- incapacité/invalidité	10 (11,5%)	170 (26,1%)
- mise en jeu du pronostic vital	5 (5,7 %)	17 (2,6%)
- décès	9 (10,3%)	20 (3,1%)

La population est constituée de 150 femmes et 17 hommes (1 sexe non précisé) avec un âge médian de 64 ans (16-96 ans) (inconnu 18 fois). Un seul cas concerne un patient de moins de 18 ans. La notion ou non d'un traitement antérieur par l'AF est formellement mentionnée dans 107 cas. Il s'agissait d'une première initiation d'un traitement par lévothyroxine dans 6 cas et d'un relais de l'AF dans 101 cas. Le délai de survenue des signes après le début de la substitution est mentionné dans 74 cas. Il est ≤ 1 mois dans 48 cas (64,9%), de 2 à 6 mois dans 14 cas (18,9%) et au-delà de 5 mois dans 12 cas (16,2%). La posologie, mentionnée dans 106 cas, est $\leq 100 \mu\text{g}/\text{jour}$ dans 71 cas (67%).

Ces 168 notifications totalisent 908 EI, soit une moyenne de 7 EI par cas (médiane: 4; min: 1; max: 40). La figure 2 indique le nombre d'EI dans chaque SOC. Les plus représentés sont les *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* (19,7% des EI) et les *Affections du système nerveux* (19,3%) puis les *Affections psychiatriques* (15,4%), les *Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif* (8,8%) et les *Affections gastro-intestinales* (6,8%).

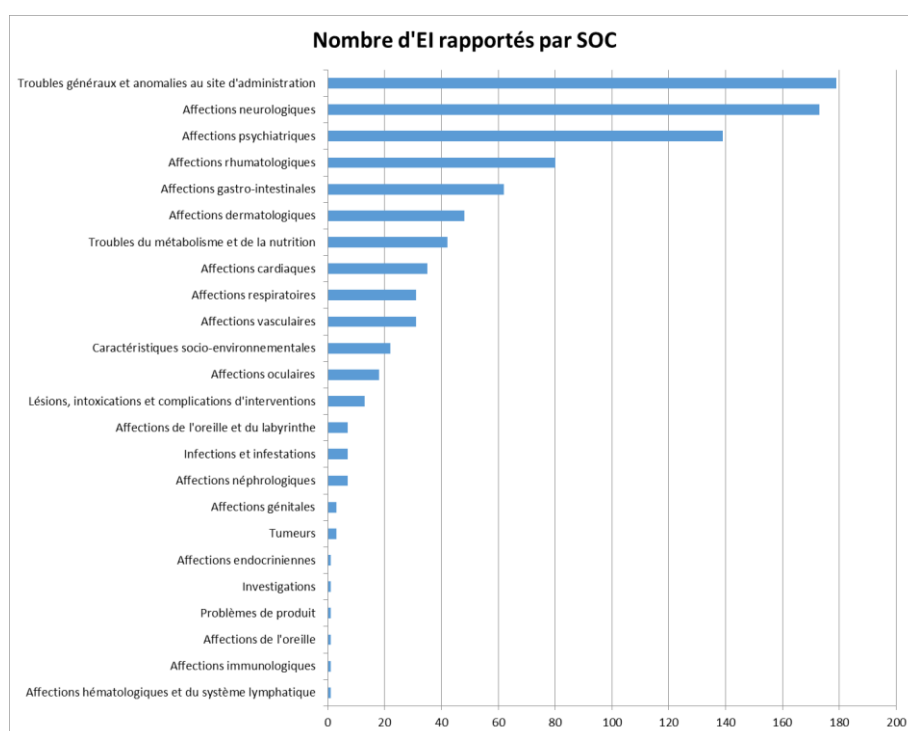


Figure 2: Nombre d'EI (n=908) par SOC

Ces 908 EI correspondent à 265 symptômes différents (liste complète en annexe 1). Les plus fréquents (présents chez plus de 10% des patients) sont :

Type de symptômes	Ensemble des patients (%)
Asthénie (n=66)	39,3
Douleur musculo-squelettique ³ (n=50)	29,8
Vertiges/Sensations vertigineuses (n=45)	26,8
Dépression et équivalent ⁴ (n=38)	22,6
Céphalées/Migraine (n=37)	21,0
Douleur autre ⁵ (n=33)	19,6
Alopécie (n=29)	17,3
Hypertension (n=22)	12,5
Malaise (n=21)	12,5
Anxiété/Angoisse (n=21)	12,5
Insomnie (n=20)	11,9
Amaigrissement (n=18)	10,7

En prenant en compte uniquement les cas graves notifiés aux CRPV, les principaux EI mentionnés dans cette enquête sont les mêmes que ceux des 3 précédentes : asthénie, malaise (9,8% vs. 12%), céphalée, migraine, trouble de l'attention (6% vs. 7%), dépression, insomnie (5,2% vs. 5%), vertige (4,6% vs. 6%), nausée, diarrhée (4,1% vs. 4%), contracture musculaire, arthralgie, myalgie (3,6% vs. 7%) et alopécie, hyperhydrose (3,3% vs. 4%).

La valeur de la TSH, disponible dans 68 notifications, est correctement interprétable (cf méthodes) dans 30 cas. Elle est alors normale au moment des symptômes dans 18 cas, diminuée dans 5 cas, augmentée dans 4 cas et inchangée dans 3 cas.

Un switch vers une autre formulation est renseignée chez 75 patients, essentiellement pour Euthyrox[®] (41 fois) ou L-Thyroxin Henning[®] (25 fois). Chez 5 patients, plusieurs types de formulation ont été successivement utilisés. Pour les 49 patients évaluables (recul d'au moins un mois après la substitution), l'évolution été une guérison/amélioration (39 cas) ou la persistance des signes (10 cas).

Selon la décision prise quant au traitement par Lévothyrox[®] NF, les évolutions sont les suivantes :

	Décès (n=15)	Guérison/amélioration (n=63)	Séquelle (n=2)	En cours (n=34)	Inconnue (n=54)
Arrêt Lévothyrox NF ⁶ (n=18)	3	9		3	3
Posologie NF augmentée (n=4)		1		2	1
Posologie NF diminuée (n=9)		6		1	2
Poursuite NF inchangée (n=24)	2	7	1	11	3
Switch vers autre formule (n=75)	3 ⁷	39	1	15	17
Inconnu (n=38)	7	1		2	28

Patient présentant au moins l'un des signes suivants :

³ Arthralgie, myalgies, crampes, contractures ou spasmes musculaires, douleurs des extrémités

⁴ Dépression, humeur dépressive, idées noires, idées suicidaires, suicide

⁵ Douleur viscérale, douleur thoracique, douleur sans précision

⁶ Dossiers ne mentionnant pas un éventuel relais par une autre formulation de lévothyroxine

⁷ Amélioration initiale après le switch (1 cas), absence d'amélioration (1 cas), non évaluable (1 cas)

Dans les 37 cas où le Lévothyrox NF a été poursuivi, une guérison ou une nette amélioration des signes a été constatée dans 37,8% des cas vs 52% en cas de switch, mais le recul est souvent insuffisant pour juger de l'évolution à distance.

La notion d'une réintroduction positive est rapportée dans 3 observations, avec réapparition des mêmes symptômes à la reprise du Lévothyrox[®] NF. Dans 2 cas, il s'agit de manifestations douloureuses associées à des vertiges, ou d'une tachycardie avec vomissement et anorexie. Une bonne tolérance de l'Euthyrox[®] est notée dans un cas. Le dernier cas correspond à la survenue d'idées suicidaires avec douleurs, asthénie et nausées dans le mois suivant le passage du Lévothyrox[®] AF (pris depuis 7 ans) à la NF. Les signes s'améliorent à la reprise de l'AF et récidivent dès la reprise de la NF. Une tentative de suicide est notée 7 mois plus tard, avec différents facteurs contributifs évoqués (changement de lieu, de statut social, présence d'une fibromyalgie).

b. Analyse des cas d'intérêt

Quinze décès (dont 4 suicides), 12 cas de suicidalité (8 tentatives de suicide et 4 idées suicidaire), 6 mises en jeu du pronostic vital et 18 cas codés en incapacité/invalidité ont été rapportés.

- **Décès**

Sur les 15 décès, 5 concernent des patients de moins de 65 ans (âge non précisé dans 4 cas).

1. Patiente de 83 ans, suivie pour démence, polyarthrite rhumatoïde sous méthotrexate, ostéoporose fracturaire sous acide zolédronique, insuffisance respiratoire chronique (IRC) mixte (bronchopneumopathie obstructive sur dilatation des bronches associée à une cypho-scoliose) nécessitant une oxygénothérapie en continu et hypothyroïdie sous Lévothyrox[®] NF. La date de changement de formulation n'est pas précisée. Elle est hospitalisée en juillet puis août 2018 pour décompensation respiratoire et en septembre pour chute avec fracture sous-trochantérienne nécessitant une intervention chirurgicale sans complication notable. Le 11 octobre 2018, elle présente un nouvel épisode de pneumopathie aiguë avec persistance d'une atteinte pleurale bilatérale et TEP-scan le 26 octobre puis une dégradation rapide de son état général et un décès constaté le 30 octobre. Pas d'autre information disponible.

Avis du rapporteur : la pathologie respiratoire de cette patiente suffit à expliquer ce décès pour lequel le rôle du Lévothyrox NF n'est pas retenu.

2. Patiente de 70 ans aux nombreux antécédents (hypothyroïdie, HTA, dyslipidémie, bêta-thalassémie, polyarthrite rhumatoïde, fibrillation auriculaire, sténose aortique, BPCO, IRC, DNID, purpura thrombopénique auto-immun) et une consommation d'alcool jugée occasionnelle. Outre le Lévothyrox[®] NF (date de début non précisée), elle reçoit notamment furosémide, bisoprolol, amlodipine, amiodarone, méthotrexate, risédronate et plus récemment eltrombopag (depuis novembre 2017). On retrouve la notion d'une perturbation du bilan hépatique rapidement après le début de ce traitement, s'aggravant en 4 mois avec apparition progressive de signes d'insuffisance hépatocellulaire malgré l'arrêt du méthotrexate puis de l'amiodarone et de l'eltrombopag. La ponction biopsie hépatique retrouve une fibrose évoluée évocatrice d'une cirrhose sous-jacente et jugée non évocatrice d'une cause médicamenteuse et faisant évoquer en 1^{ère} intention une origine alcoolique. L'ensemble du bilan (biologie, imagerie) ne permet pas d'identifier de cause en dehors de signes de surcharge martiale et les cliniciens concluent à une possible cirrhose d'origine mixte, alcoolique et dysmétabolique possiblement décompensée à la faveur d'une exacerbation de la BPCO, d'une consommation d'alcool modérée, et d'une iatrogénie liée au méthotrexate et à l'eltrombopag. La patiente sera récusée pour une transplantation hépatique et décède les jours suivants.

Avis du rapporteur : ces données ne permettent pas de retenir la responsabilité du Lévothyrox[®] NF, le rôle de la pathologie, du traitement associé et d'une consommation d'alcool étant plus probable.

3. Femme de 51 ans, sans antécédent mentionné, traitée par Lévothyrox depuis 1971. Pas de traitement associé indiqué. Depuis décembre 2016 (donc avec l'AF), sont notés « insomnie, fatigue, moral en baisse, manque d'énergie ». Le décès par suicide est constaté le 06/12/2017. Aucune autre information disponible, et notamment la date de début de la NF.

Avis du rapporteur: ce dossier est difficilement interprétable en raison de l'absence d'informations sur les antécédents psychiatriques éventuels, la date de substitution, et l'évolution des signes psychiatriques après la substitution. Il n'est néanmoins pas possible d'écartier formellement la responsabilité du traitement.

4. Femme de 85 ans, aux antécédents de fibrillation auriculaire, HTA et thyroïdectomie sur goitre traité depuis plusieurs années par Lévothyrox. Pas de notion de dépression antérieure. Depuis le passage à la NF (juillet 2017), sont notés un déséquilibre de la fonction thyroïdienne (TSH normale avant et 1 mois après la substitution puis augmentée à 8 mUI/L au 7^{ème}) et l'apparition de symptômes dépressifs qui persistent malgré le passage à L Thyroxin Henning[®] et une prescription d'escitalopram. Le décès par suicide est constaté 3 mois après cette substitution.

Avis du rapporteur : si les signes dépressifs apparus après la substitution peuvent possiblement être rattachés à celle-ci, la survenue du suicide 3 mois après l'arrêt définitif du Lévothyrox[®] NF ne permet pas de retenir sa responsabilité directe (NB: ce cas est aussi inclus dans l'analyse des autres spécialités)

5. Patiente de 71 ans suivie pour des troubles cognitifs sévères en lien avec une maladie d'Alzheimer ou une démence à corps de Lewy, améliorée par donépézil puis avec déclin progressif l'année suivante. Traitement associé par Lévothyrox, clozapine, lévodopa, bisoprolol, risédronate et apixaban depuis une date indéterminée. Arrêt du donépézil en mai 2018 suivi d'une aggravation rapide de sa démence. Deux mois plus tard, hospitalisation pour désorientation, agressivité et syndrome akinéto-rigide bilatéral des membres supérieurs. IRM cérébrale retrouvant atrophie cortico-sous-corticale diffuse, atrophie vermienne, leucoencéphalopathie vasculaire, atrophie hippocampique bilatérale et symétrique Scheltens. Décès constaté 2 mois plus tard, sans autre précision.

Avis du rapporteur : la pathologie de cette patiente suffit à expliquer ce décès pour lequel le rôle du Lévothyrox[®] NF n'est pas retenu.

6. Patient de 24 ans, porteur d'une trisomie 21 avec un traitement comportant notamment Lévothyrox, zonisamide, valproate de sodium, mirtazapine, tiapridal, rispéridone et fluoxétine. Le décès est constaté en avril 2018, dans les suites d'une pneumopathie. Aucune autre information disponible.

Avis du rapporteur : l'absence d'information ne permet aucune conclusion, mais la pathologie suspectée être à l'origine du décès ne permet pas de retenir le rôle du Lévothyrox[®] NF.

7. Patient de 36 ans, traité pour une maladie de Basedow par thiamazole depuis décembre 2016 avec adjonction de Lévothyrox[®] NF en mai 2017 en raison d'un passage en hypothyroïdie. Le 20 février 2018, arrêt du Lévothyrox puis adjonction de propranolol et alprazolam en raison de la récurrence de l'hyperthyroïdie avec tachycardie, troubles de l'accommodation, vertiges invalidants et anxiété réactionnelle à son incapacité à reprendre le travail et à ses troubles vertigineux. Le patient, visiblement très angoissé par la peur de perdre le contrôle de soi se suicide le 15 avril 2018.

Avis du rapporteur : l'existence de manifestations d'angoisse importante dans un contexte d'hyperthyroïdie peut expliquer ce suicide. Si le Lévothyrox[®] NF a pu contribuer à la récurrence de

l'hyperthyroïdie, sa responsabilité directe dans la survenue du suicide ne peut être retenue puisqu'il avait été interrompu 2 mois avant.

8. Patiente de 55 ans aux antécédents d'anorexie mentale (IMC 17), bêta-thalassémie mineure, dysplasie mitrale, et hypothyroïdie traitée avec contrôles irréguliers de la TSH. Selon le médecin traitant, pas de plainte formulée lors du changement de formule réalisé à une date indéterminée. Elle est retrouvée décédée à son domicile (janvier 2018) avec une boîte de Lévothyrox® AF (25 µg) et deux boîtes NF (25 et 100 µg). L'autopsie n'est pas contributive et les dosages toxicologiques retrouvent uniquement de la caféine, les dosages de lévothyroxine ne pouvant être réalisés. Après résultats de l'examen anatomopathologique, il est conclu à une probable défaillance cardio-respiratoire secondaire à un trouble métabolique en raison de faibles quantités de glycogène intrahépatocytaire susceptible d'entraîner des hypoglycémies profondes, et atrophie myocardique.

Avis du rapporteur : Bien qu'il n'ait pas été codé comme tel, ce cas a été considéré comme un suicide potentiel. La cause directe du décès n'est probablement pas liée au seul Lévothyrox®, mais le terrain a pu contribuer à cette issue fatale. Aucun élément objectif ne permet d'envisager la survenue ou l'aggravation de troubles dépressifs sous lévothyroxine. Il n'est néanmoins pas possible d'écarter formellement la responsabilité de ce traitement.

9. Patiente de 50 ans traitée depuis plusieurs années par Lévothyrox®. Le changement de formule en mars 2017 est suivi de l'apparition de plusieurs EI dont poussées hypertensives (jusqu'à 22 mmHg), douleurs thoraciques avec dyspnée aiguë, céphalées, fatigue, perte de poids, perte des cheveux, faiblesse musculaire handicapante, difficultés de concentration et d'élocution. Le 3/10/2017, lendemain de la reprise de l'AF commandée en Pologne, survenue de céphalées majeures résistantes aux antalgiques. Elle sera retrouvée décédée 24h après. Le rapport d'expertise toxicologique retrouve un taux sérique thérapeutique de néfopam et métoclopramide, et infra-thérapeutique d'ibuprofène et de paracétamol. L'autopsie retrouve une formation purulente au niveau de la région postérieure de l'hémisphère droit avec formation appendue au cervelet.

Avis du rapporteur : Les résultats de l'autopsie sont en faveur d'une autre cause (abcès cérébral) et permettent d'exonérer la responsabilité du Lévothyrox® NF.

10. Patiente (âge non précisé) aux antécédents de cancer (type non précisé). Pas de précision sur la date de début du Lévothyrox® NF. Il est mentionné une asthénie sévère et persistante malgré la reprise de l'AF. Le décès survient en avril 2018, sans cause précisée.

Avis du rapporteur : aucune conclusion n'est possible.

11. Patiente (âge et antécédents non précisés) traitée par hydrocortisone et apixaban. Pas d'information sur la date d'initiation du Lévothyrox® NF. Dans les suites du changement de formule, il est mentionné insomnie, asthénie, perte d'appétit, vertiges et douleurs diffuses, sans autre précision. Elle est retrouvée décédée le 5/3/2018. Aucune autre information n'est disponible, notamment la cause du décès et les données d'une éventuelle autopsie.

Avis du rapporteur : aucune conclusion n'est possible.

12. Patiente (âge, antécédents et traitement associé inconnus) recevant du Lévothyrox® NF depuis une date indéterminée. Elle est retrouvée décédée le 7 décembre 2018. Aucune autre information n'est disponible, notamment la cause du décès et les données d'une éventuelle autopsie.

⁸ Seules les prises massives de lévothyroxine (> 10 mg) peuvent entraîner des complications sévères qui apparaissent alors de façon retardée. Chez cette patiente, la dose estimée ingérée maximale est de 4,5 mg.

Avis du rapporteur : aucune conclusion n'est possible.

13. Patiente de 86 ans (antécédents et traitement associé non précisés), ayant débuté à une date inconnue du Lévothyrox[®] NF en relais de l'AF. Après un délai inconnu, elle présente une faiblesse importante et sera retrouvée décédée le 20 décembre 2017. Aucune autre information n'est disponible, notamment la cause du décès et les données d'une éventuelle autopsie.

Avis du rapporteur : aucune conclusion n'est possible.

14. Patiente (âge, antécédents et traitement associé non précisés) recevant du Lévothyrox[®] NF depuis une date indéterminée. Elle est retrouvée décédée en mai 2017. Aucune autre information n'est disponible, notamment la cause du décès et les données d'une éventuelle autopsie.

Avis du rapporteur : aucune conclusion n'est possible.

15. Patiente de 66 ans aux antécédents d'hypercholestérolémie, hypertension, dépression et hypothyroïdie ancienne sous Lévothyrox[®] bien toléré. Pas d'antécédent psychiatrique mentionné. Elle reçoit Lévothyrox NF[®] depuis mars/avril 2017. En juin et juillet 2017, elle attende à ses jours à deux reprises. Le dossier mentionne, sans précision de date, divers symptômes : irritabilité, alopecie, sensations vertigineuses, amaigrissement, trouble du comportement et modification du caractère (selon son médecin habituel). Une consommation excessive et occasionnelle d'alcool est rapportée par sa fille. Le Lévothyrox[®] NF est substitué par L-Thyroxin Henning[®] en janvier 2018, avec régression des symptômes constatée 2 mois après. Elle est retrouvée décédée en décembre 2018, soit 11 mois après l'arrêt du Lévothyrox[®] NF et l'introduction de la L-Thyroxin Henning[®]. Aucune autopsie n'est disponible et la cause du décès reste inexplicite.

Avis du rapporteur : la survenue du décès 11 mois après l'arrêt définitif du Lévothyrox[®] NF exonère sa responsabilité dans la survenue du décès.

Au total, parmi ces 15 décès :

- 5 ne peuvent être interprétés par défaut d'information (cas 10 à 14),
- 5 sont très probablement attribuables à une autre cause médicale (cas 1, 2, 5, 6, 9)
- 3 (dont 2 suicides) ne peuvent être directement attribués au Lévothyrox[®] NF en raison de leur survenue à distance (2, 3 et 11 mois) de son arrêt (cas 4, 7, 15),
- 2 cas de suicide pourraient faire évoquer le rôle du Lévothyrox[®] NF en notant toutefois un délai a priori non évocateur en raison d'un traitement initié probablement plusieurs mois auparavant (cas 3 et 8).

- **Idées suicidaires et tentatives de suicide**

Outre les 4 décès par suicide précédemment décrits, 4 cas d'idées suicidaires et 8 tentatives de suicide (dont une chez un adolescent de 16 ans) ont été notifiés. L'analyse commune de ces 16 cas de suicidalité permet de retenir les principales caractéristiques suivantes :

- 13 femmes et 3 hommes âgés de 16 à 85 ans (plus de 45 ans pour 13 patients)
- Un antécédent psychiatrique (dépression, burnout, bipolarité, anorexie mentale, fibromyalgie) ou une consommation d'alcool sont notés chez 9 patients, avec notion de 2 tentatives de suicide antérieures chez un même patient. Un adolescent de 16 ans (le seul cas pédiatrique), suivi pour épilepsie et déficit intellectuel, tentera de se suicider, probablement plusieurs mois (fin 2018) après la substitution (date de la substitution non précisée). L'absence d'antécédent psychiatrique est spécifiquement mentionnée chez deux patients et cette information n'est pas précisée chez les 4 derniers patients.

- le délai de survenue des manifestations psychiatriques après le changement de formule est précisé 7 fois : moins de 1 mois dans 2 cas, entre 2 et 6 mois dans 3 cas et au-delà de 6 mois dans 2 cas.
- dans 5 cas, le remplacement du Lévothyrox[®] NF par une autre formule est mentionné. Une amélioration est rapportée dans 4 cas, dont 2 fois chez des patients ayant initialement poursuivi le Lévothyrox[®] NF au-delà de 1 mois après le début des symptômes. Dans le dernier cas, le patient s'est suicidé 3 mois après cette substitution (cas 4 ci-dessus).
- outre une dépression, spécifiquement codée en tant qu'EI chez 4 patients après la substitution, on retrouve des manifestations associées comportant asthénie, anxiété/angoisse, anorexie, céphalées, désorientation, douleur, faiblesse, irritabilité, trouble du comportement ou du caractère, et trouble du sommeil chez 7 autres patients.

- **Cas codés en mise en jeu du pronostic vital ou incapacité invalidité**

- 6 cas ont été codés comme mise en jeu du pronostic vital dont 4 correspondent à des tentatives de suicide déjà abordées ci-dessus. Les deux autres sont un cas de syndrome coronaire avec fibrillation auriculaire (femme de 64 ans aux antécédents d'éthylo-tabagisme) et un cas de myo-péricardite avec arrêt cardiaque (femme de 68 ans, sans autre information),
- 19 cas codés en incapacité/invalidité dont un avec idées suicidaire déjà pris en compte ci-dessus. Les 18 autres cas comportent une symptomatologie associant de façon prédominante asthénie (présente dans 10 cas), arthromyalgies, spasmes musculaires, céphalées ou douleurs autres (10 cas), vertiges ou troubles de l'équilibre (9 cas). Ces manifestations sont donc superposables à celles notées pour l'ensemble des cas.

3.1.4. Analyse des cas grossesse

Cinq cas relatifs à une exposition au cours de la grossesse ont été notifiés sur la période :

- 4 décrivent des malformations chez le nouveau-né dont 3 majeures (malformation adénoïde kystique pulmonaire associé à une prématurité, atrésie œsophagienne et syndactylie, situs inversus) et une mineure (sténose du pylore). On retrouve systématiquement un traitement associé (dont carbimazole ou dérivé dans 2 cas). Dans l'un de ces cas, le nouveau-né présentait aussi une hyperthyroïdie néonatale avec présence d'anticorps anti-récepteur de la TSH (maladie de Basedow maternelle).
- 1 cas de myoclonies chez un prématurité de 29 semaines dont le traitement maternel comportait en outre de la quétiapine pendant toute la grossesse.

Aucune de ces observations ne permet raisonnablement d'évoquer le rôle du Lévothyrox[®] NF.

3.2. Autres formulations de lévothyroxine

3.2.1. Nombre des cas retenus

Vingt-deux notifications (9 des laboratoires et 13 des CRPV) concernant l'une des alternatives ont été transmises sur la période de cette enquête avec la répartition suivante :

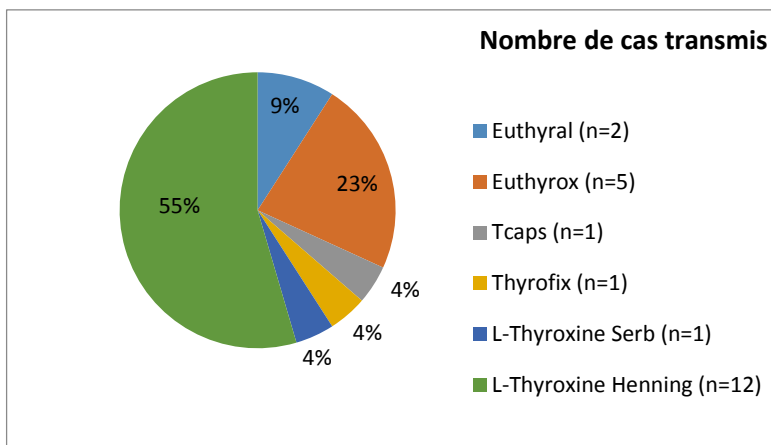


Figure 3: Répartition du nombre de notifications selon les spécialités

En regard, 66 cas graves hors autre situation médicale grave avaient été rapportés lors du rapport précédent, soit une diminution des notifications de l'ordre de 67%. En prenant en compte uniquement ces cas graves, la répartition des spécialités les plus fréquemment impliquées dans les cas graves de la présente enquête est un peu différente de celle observée dans le précédent rapport pour L-Thyroxin Henning® (55% vs. 21%), Euthyrox® (23% vs. 41%) et Euthyral® (9% vs. 29%).

Parmi les 22 cas de ce rapport, 3 ont été éliminés de l'évaluation⁹.

3.2.2. Données d'exposition

Les données d'exposition, exprimées en patients-années pour une DDD de 100 µg, sont indiquées sur la figure 2. La L-Thyroxine Serb® n'y apparaît pas en raison des difficultés à les estimer du fait de son utilisation en pédiatrie. Celles du Thyrofix® n'ont été fournies que pour la période d'avril à décembre 2018, et ne représentaient alors que moins de 3% des expositions aux alternatives.

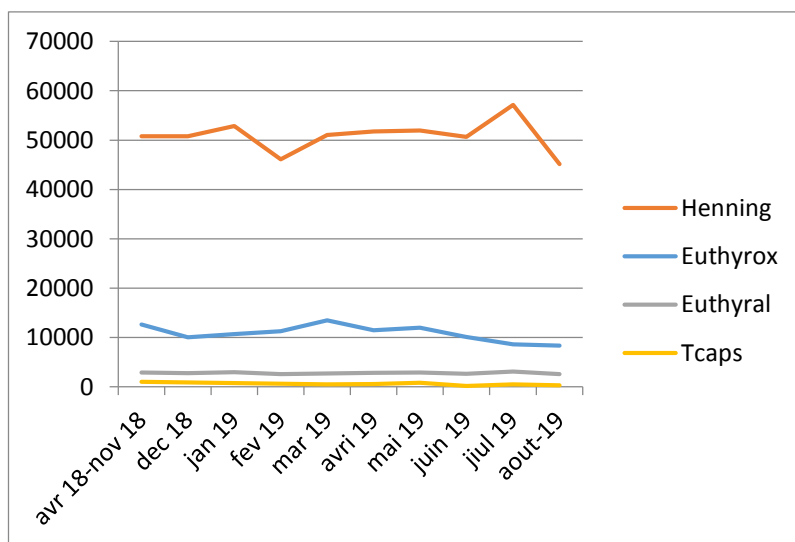


Figure 4 : Evolution de l'exposition (en patients-années) aux spécialités à base de lévothyroxine (pour avril à novembre 2018, elles sont indiquées sur la base d'une moyenne mensuelle sur cette période)

⁹ **Euthyrox** : 1 cas d'hémorragie cérébrale attribuable à la fluidione

- 1 cas d'erreur médicamenteuse chez un patient non traité suivi pour hypercholestérolémie et hypertension artérielle (prise pendant 9 jours du traitement de sa conjointe au lieu de lercanidipine avec survenue d'un AVC ischémique)

Lévothyroxine Serb : ingestion accidentelle par une fillette de 32 mois d'une grande partie du flacon ayant entraîné une tachycardie

Pour rappel, les données pour le Lévothyrox NF® indiquent une exposition mensuelle de l'ordre de 72% des expositions à la lévothyroxine.

3.2.3. Analyse des données de pharmacovigilance

Pour les 19 retenus, les principales caractéristiques sont les suivantes:

- 16 femmes et 3 hommes d'âge moyen de 67 ans (20 à 92 ans)
- le critère de gravité est une hospitalisation (17 cas), une incapacité/invalidité (1 cas¹⁰) et un décès (1 cas), ces deux dernières éventualités ayant été codés uniquement pour la L-Thyroxine Henning®.
- les circonstances de prescription, précisées 9 fois, sont :
 - une prescription ancienne de la spécialité concernée (2 fois),
 - une substitution du Lévothyrox NF® en raison de la survenue d'EI avec ce dernier (6 fois),
 - une substitution entre spécialités alternatives (1 fois),

Ces 19 cas représentent 56 EI, majoritairement classés dans les SOC suivants (liste en annexe 2) :

- "*Affections du système nerveux*": 11 fois (dont 3 troubles du sommeil)
- "*Affections psychiatriques*": 9 fois (dont 3 pathologies dépressives)
- "*Troubles généraux*": 8 fois (dont 3 asthénies)
- "*Affections musculo-squelettiques*": 7 fois (dont 4 arthralgies/myalgies)

Cette répartition est très proche de celle observée avec le Lévothyrox® NF. Pour l'ensemble de ces spécialités, des EI psychiatriques de type dépression ou "suicidalité" sont présents chez deux patients (cf ci-dessous pour Euthyral® et L-Thyroxin Henning®). Les données individuelles pour chaque spécialité sont examinées dans les paragraphes suivants :

a. EUTHYRAL®

Les 2 cas notifiés sont :

- un cas associant anxiété, dépression, palpitations, nervosité et asthénie constatés 9 ans après le début de ce traitement, avec des idées suicidaires un an après. La TSH est alors à 0,01 mU/l conduisant à la diminution de la posologie d'Euthyral®. L'évolution ultérieure est inconnue. La présence de signes cliniques et biologiques relativement discordants pourrait témoigner d'un mauvais équilibre du traitement.
- un cas mentionnant un tableau d'hyperthyroïdie avec déshydratation chez un patient de 88 ans traité par Lévothyrox® depuis 2015, et survenu un mois après passage à l'Euthyral® en septembre 2017 (on suppose qu'il s'agit d'une substitution de Lévothyrox® NF). Le bilan biologique confirme l'hyperthyroïdie avec une TSH à 0,10 mUI/L. La guérison est constatée après diminution de la posologie d'Euthyral®.

b. EUTHYROX®

Les 3 cas retenus sont :

¹⁰ Patiente ayant nécessité un arrêt de travail prolongé en raison d'une incapacité liée à des arthromyalgies et d'une tendinite

- une association symptomatique de type hyperthyroïdie (TSH inconnue) avec sensations anormales, difficultés à la station debout, sensations vertigineuses, dyspnée, malaise de type syncopal, tachycardie, hypertension, tremblements et bégaiement, avec atténuation des symptômes à la diminution de la dose.
- des manifestations mixtes (anxiété, troubles du sommeil, palpitations, asthénie, fatigabilité, arthromyalgies, crampes, « tétanie », troubles de l'équilibre) à TSH normale et proches de celles observées lors du traitement antérieur par Lévothyrox NF®. L'évolution était inconnue.
- un cas d'urticaire sans précision de chronologie et s'améliorant à l'arrêt du traitement.

c. TCAPS®

La seule observation transmise est un cas d'œdème de Quincke avec crise d'asthme et convulsions chez une patiente aux antécédents de manifestations d'hypersensibilité et de pathologie auto-immune. Ni les données chronologiques ni détail de la symptomatologie ne sont disponibles et l'évolution est inconnue. Le notificateur met cet épisode sur le compte de la présence de gélatine dans la formulation de TCAPS® chez une patiente ayant par ailleurs une intolérance au gluten.

d. THYROFIX®

Le seul cas transmis concerne la survenue de sensations vertigineuses avec oppression thoracique sans aucune donnée chronologique ou évolutive.

e. L-THYROXIN HENNING®

Pour les 12 cas retenus, la notion d'un traitement antérieur par une autre forme de lévothyroxine est précisée 4 fois avec relais du Lévothyrox NF® (3 cas) ou de l'Euthyrox® (1 cas). Le délai de survenue de l'EIG après le début du traitement, connu dans 7 cas, est ≤ 1 mois (4 cas) ou > 1 mois (3 cas).

Trois cas peuvent être considérés comme a priori non liés à la L-Thyroxine Henning® :

- 2 cas de pancréatite aiguë (dont un très peu documenté et un chez une patiente diabétique traitée avec présence d'images évocatrices d'une tumeur intracanaulaire papillaire et mucineuse du pancréas et des antécédents de pancréatite à deux reprises),
- 1 cas de probable maladie de Still s'améliorant sous corticothérapie chez une patiente sous tamoxifène après cancer du sein.

Pour les 9 autres cas:

- les 25 EI codés (24 symptômes distincts) ne permettent pas d'identifier un profil d'EI particulier.
- la décision quant au traitement par L-Thyroxin Henning et l'évolution (évaluable dans 8 cas) est :
 - arrêt dans 4 cas (3 guérison/amélioration, 1 évolution inconnue) dont switch pour Tcaps dans 1 cas,
 - poursuite dans 2 cas (évolution inconnue),
 - non renseignée dans 2 cas.

Le seul cas de décès notifié a été discuté dans le rapport Lévothyrox NF® (cas 4 ci-dessus) et pour lequel la responsabilité de la L-Thyroxin Henning® peut s'envisager pour des raisons purement chronologiques.

f. L-THYROXIN SERB®

Aucun cas n'a été retenu selon la méthodologie appliquée.

3.3. Détection automatisée du signal

L'analyse des données de la détection automatisée du signal réalisée sur la BNPV pour l'ensemble des cas saisis entre le 18/04/2018 et le 18/04/2019 pour les spécialités à base de lévothyroxine ne permet pas d'identifier de nouveaux signaux.

4. Données de la littérature

L'ANSM a fourni une référence bibliographique pour cette période¹¹. Il s'agit d'une étude observationnelle portant sur une cohorte rétrospective de plus de 220 000 patients danois ayant eu un premier diagnostic d'insuffisance cardiaque entre 1997 et 2012 puis une durée de suivi médian de 4,8 ans après ce diagnostic. Elle retrouve un taux d'incidence significativement plus élevé de décès toutes causes, de décès d'origine cardiovasculaire ou d'évènements cardio-vasculaire majeurs, aussi bien chez les patients anciennement traités par lévothyroxine que chez ceux ayant initié un traitement au cours du suivi.

Cette étude n'est guère contributive au regard des objectifs de la présente enquête. En effet, elle ne concerne pas une formulation particulière de lévothyroxine. De plus, et en raison du nombre important d'informations manquantes, notamment les données du suivi de la fonction cardiaque ou thyroïdienne ainsi que l'indication exacte de la substitution, elle ne permet pas de distinguer ce qui revient au traitement hormonal ou à la pathologie thyroïdienne traitée.

5. Discussion et conclusion

Sur la période de 16,5 mois couverte par ce 4^{ème} rapport, la population exposée au Lévothyrox[®] NF est de l'ordre de 2,9 millions de patients-années (soit environ 2,1 millions de patient par an) et représente environ 72% des expositions à la lévothyroxine. Cette estimation est cohérente avec les données du Système National des Données de Santé. Le nombre de cas graves hors "autre situation médicale grave" notifiés aux CRPV avec le Lévothyrox[®] NF a diminué de 90% par rapport aux données cumulées des 3 présentations précédentes, avec un rythme actuel de moins de 10 nouveaux cas par mois, alors que les ventes de Lévothyrox[®] NF sont restées relativement stables. Le nombre de cas graves notifiés avec les autres spécialités est très faible et ne permet aucune conclusion.

Pour le Lévothyrox[®] NF, et sur la base des cas graves notifiés aux CRPV, la nature et la distribution des symptômes rapportés sont superposables à celles observées dans les précédents rapports. Il en va de même pour les cas de suicidalité. Parmi les 15 cas de décès rapportés avec le Lévothyrox[®] NF, seuls 2 cas de suicide pourraient faire discuter son rôle, mais leur survenue retardée, probablement plusieurs mois après le début de ce traitement, plaident contre sa responsabilité. Enfin, aucun élément ne permet d'identifier un signal émergent sur l'analyse détaillée des données ou de la détection automatisée du signal.

Les spécialités alternatives à base de lévothyroxine impliquées sont majoritairement la L-Thyroxin Henning[®] (55% des cas) et l'Euthyrox[®] (23%). L'EI survient lors d'une substitution du Lévothyrox[®] NF ou d'une substitution entre alternatives dans 37% des cas (30% estimés sur les seules données de la BNPV dans l'enquête précédente). Le nombre de cas graves rapportés dans cette enquête a diminué

¹¹ Einfeldt MN, Olsen AS, Kristensen SL, Khalid U, Faber J, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Selmer C. Long-Term Outcome in Patients With Heart Failure Treated With Levothyroxine: An Observational Nationwide Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1725-1734.

d'environ 67% alors que l'exposition est sensiblement identique. Le faible nombre d'EIG rapportés dans cette enquête et le mode de présentation des résultats du précédent rapport ne permettent pas de comparaison directe entre ces rapports, mais tout indique une typologie et une répartition très proches des EI.

La très forte diminution des notifications, des symptômes de nature et de distribution superposables à ceux décrits lors de l'enquête précédente et conformes au profil attendu dans une population traitée par hormone thyroïdienne à visée substitutive, ainsi que l'absence de signal émergent, suggèrent aux rapporteurs que la poursuite du suivi tel qu'engagé en mars 2017 et amendé en novembre 2018 pour ce 4^{ème} rapport n'est plus appropriée. Ils proposent d'interrompre ce suivi en considérant la poursuite de l'analyse des cas marquants comme suffisante.

6. Mise à jour des données de notification

Une mise à jour des données de notification portant sur la période du 01/09/2019 au 31/12/2019 a été réalisée.

Sur cette période, 43 nouveaux cas (18 des laboratoires et 25 des CRPV) ont été notifiés. Après application des critères d'exclusion prédéfinis ci-dessus, 11 n'ont pas été retenus (2 des laboratoires et 9 des CRPV) dont 8 attribuables à un autre médicament ou à une pathologie sous-jacente¹² (3 décès), 2 attribuables au Lévothyrox® AF et 1 doublon CRPV/laboratoire.

Les spécialités impliquées dans les 32 cas retenus sont le Lévothyrox® NF (28), l'Euthyrox® (2), la L-Thyroxine Serb® (1) et la L-Thyroxin Henning® (1). Lorsqu'elle est précisée (n=26), la date de survenue de l'effet est en 2017 dans 10 cas (38%). Le rythme de notification sur ces 3 derniers mois est stable par rapport à la période précédente (environ 10 cas par mois).

Le critère de gravité est un décès (3 cas avec le Lévothyrox® NF), une hospitalisation (23 cas), la mise en jeu du pronostic vital (1 cas), une incapacité/invalidité (4 cas) et une anomalie congénitale (1 cas).

Concernant les **3 décès notifiés** avec le Lévothyrox® NF, aucun élément ne permet de les attribuer directement à la lévothyroxine ou au changement de formulation:

- Patiente de 67 ans, traitée pour hypothyroïdie depuis 30 ans et sans autre antécédent notable mentionné. Elle décède subitement au cours d'une promenade avec son conjoint. Pas d'information sur une éventuelle autopsie. Le décès datant de juillet 2019, l'utilisation de la nouvelle formule daterait d'au moins 2 ans.
Avis du rapporteur : aucune conclusion n'est possible.

- Patient de 90 ans sans antécédent mentionné, traité par Lévothyrox depuis une date inconnue, ayant présenté dans les suites de la substitution un tableau associant sensations vertigineuses, nausées, perte de poids et chutes à répétition. Son décès est constaté au cours d'une hospitalisation à une date inconnue. Aucune autre information n'est disponible.
Avis du rapporteur : aucune conclusion n'est possible, en notant toutefois l'âge avancé du patient.

¹² Pancytopenie avec cryoglobulinémie et hépatosplénomégalie sous sarilumab, hémorragie intracérébrale sous anticoagulant (décès), insuffisance rénale aiguë sous irbésartan, pneumopathie dans un contexte de chimiothérapie d'un lymphome de Hodgkin (décès), arrêt cardiaque au cours de la prise en charge d'une récurrence d'un cancer du sein métastaté (décès), diabète avec acidocétose sous nivolumab, éruption lichénoïde invalidante sous nivolumab, encéphalite limbique chez un patient parkinsonien (cas non retenu dans la mesure où les seules causes médicamenteuses de cette pathologie sont des médicaments à l'origine de phénomènes autoimmuns).

- Patiente d'âge non précisé, sans antécédent mentionné et traitée par Lévothyrox depuis une date inconnue avec un switch confirmé vers la NF. La notification indique une « aggravation des difficultés » comme étant la cause du décès du patient survenue à une date inconnue.

Avis du rapporteur : aucune conclusion n'est possible.

Concernant les **EI d'intérêt**, on retrouve:

- des manifestations dépressives dans 5 cas, dont l'aggravation d'une dépression connue (1 fois),
- une tentative de suicide dans 2 cas, dont une sur un terrain de dépression connue et traitée,
- un tableau malformatif avec atrésie de l'œsophage et craniosynostose sans traitement associé suspect.

Les 21 derniers cas correspondent à:

- 13 cas mentionnant des EI attendus,
- 8 cas mentionnant des EI non listés dont 4 comportent une séquence chronologique compatible et l'absence d'autre cause évidente, permettant ainsi d'envisager une éventuelle relation de causalité avec la lévothyroxine¹³, et 4 cas pour lesquels les données disponibles ne permettent aucune conclusion en raison d'une évolution inconnue¹⁴.

La mise à jour de ces données ne modifie pas les conclusions précédentes et confirme la stabilité actuelle du nombre de déclarations.

¹³ Déséquilibre d'un diabète insulino-dépendant, pustulose exanthématiques aiguë généralisée (traitements associés co-suspect), épisode d'hypokaliémie sévère, embolie pulmonaire.

¹⁴ Syndrome inflammatoire intestinal, hépatite aiguë cytolytique, éruption eczématiforme, polyneuropathie sensitive axonale.

Annexe 1: LEVOTHYROX®

Répartition des SOC et des EI (cas retenus uniquement)

SOC et type d'EI	Nombre
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	179
Asthénie	66
Malaise	21
Douleurs extrémités	13
Altération de l'état général	8
Trouble de la marche	8
Bouffées de chaleur	8
Douleur thoracique	7
Douleur sans précision	7
Sensation anormale	4
Décès	4
Aggravation de la maladie	3
Douleurs diffuses	3
Œdème facial	2
Précordialgies	1
Sueurs froides	1
Sensation de brûlure	1
Aggravation douleur	1
Pâleur	1
Sécheresse muqueuse	1
Faiblesse	1
Sensation inconfort	1
Fièvre	1
Oppression thoracique	1
Douleur flanc	1
Pleurs	1
Gêne thoracique	1
Rougeur cutanée	1
Intolérance au froid	1
Aggravation maladie autoimmune	1
Douleur rétrosternale	1
Sensation ébriété	1
Mort subite	1
Sueur excessive	1
Sueurs nocturnes	1
Décès SAI	1
Douleurs	1
Œdème périphérique	1
Froideur extrémités	1
Affections neurologiques	175
Vertige / Sensation vertigineuse	45
Céphalées	35
Trouble de la mémoire	14
Tremblement	12
Trouble de l'équilibre	8
AVC ischémique	7
Somnolence	6
Trouble de l'élocution	5
Paresthésie	4
Perte de connaissance	3
Trouble de la concentration	3
Trouble de l'attention	3
Dystasie	2
Accident vasculaire cérébral hémorragique	2
Manque du mot	2
Hypoesthésie	2
Convulsions	2

Leucoencéphalopathie	2
Syncope	2
Vertige de Ménière	2
Dysgueusie	2
Migraine	2
Hypotonie	1
Dysesthésie	1
Coma	1
Perte de sensibilité	1
Hypersomnie	1
Sclérose latérale amyotrophique	1
Ataxie	1
Maladresse	1
Difficultés concentration	1
Parésie jambe	1
Affections psychiatriques	140
Dépression	21
Insomnie	20
Anxiété	17
Irritabilité	9
Tentative de suicide	8
Trouble du comportement	7
Trouble de l'humeur	6
Trouble du sommeil	5
Nervosité	5
Angoisse	4
Idées suicidaires	4
Suicide	4
Désorientation	3
Agitation	3
Troubles du caractère	2
Trouble émotionnel	2
Trouble affectif	2
Pensées noires	2
Perte intérêt	2
Humeur dépressive	2
Démence	1
Cauchemars	1
Hypomanie	1
Trouble paranoïdes	1
Diminution libido	1
Apathie	1
Propos incohérents	1
Confusion	1
Hallucination visuelle	1
Boulimie	1
Bradyphrénie	1
Perte libido	1
Affections rhumatologiques	80
Myalgie	21
Arthralgies	14
Crampes	8
Spasmes musculaires	6
Faiblesse musculaire	5
Contractures musculaires	4
Dorsalgie	4
Douleur musculosquelettique	2
Atrophie musculaire	1
Diminution mobilité	1
Perte force musculaire	1
Neutropénie	1
Cervicalgie	1

Polyarthrite rhumatoïde	1
Polyglobulie	1
Pseudopolyarthrite rhumatoïde	1
Raideur	1
Rhumatisme inflammatoire	1
Tendinite	1
Inconfort membres inférieurs	1
Trouble articulaire	1
Trouble rhumatologique	1
Arthrose genou	1
Lésion tendineuse	1
Affections gastro-intestinales	62
Nausées	15
Diarrhées	12
Douleur abdominale	11
Vomissements	7
Constipation	3
Dyspepsie	2
Sécheresse de la bouche	2
Troubles digestifs sans précision	2
Oesophagite	1
Douleur épigastrique	1
Trouble gastrique	1
Trouble transit	1
Diverticule intestinal	1
Diverticulite	1
Gastrite	1
Hernie hiatale	1
Affections dermatologiques	48
Alopécie	29
Angiooedème	5
Prurit	3
Urticaire	2
Onychoclasie	2
Madarose	1
Pemphigoïde bulleuse	1
Erythème polymorphe	1
Syndrome de Sweet	1
Hyperhydrose	1
Acné	1
Livedo reticularis	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	42
Amaigrissement	18
Prise de poids	12
Anorexie	9
Hyponatrémie	2
Déshydratation	1
Affections cardiaques	35
Palpitations	10
Tachycardie	10
Insuffisance cardiaque	3
Trouble du rythme cardiaque	3
Trouble cardiaque	2
Fibrillation auriculaire	2
Extrasystole	1
Syndrome coronaire	1
Péricardite	1
Arrêt cardiaque	1
Myopéricardite	1
Affections vasculaires	31
Hypertension	21

Hypotension	4
Bradycardie	1
Hypertension gravidique	1
Hématome local	1
Hypotension orthostatique	1
Thrombose veine jugulaire	1
Athérosclérose carotide	1
Affections respiratoires	29
Dyspnée	9
Syndrome apnée du sommeil	2
Pneumopathie	2
Trouble respiratoire	2
Embolie pulmonaire	2
Difficultés respiratoires	1
Dysphonie	1
Douleur pharyngée	1
Détresse respiratoire	1
Œdème pulmonaire	1
Inconfort thoracique	1
Pneumopathie interstitielle diffuse	1
Épistaxis	1
Toux	1
Irritation pharyngée	1
Défaillance respiratoire	1
Œdème muqueuse nasale	1
Caractéristiques socio-environnementales	22
Perte de l'autonomie	8
Trouble relationnel	3
Incapacité	3
Dégradation de la vie sociale	2
Retentissement social	1
Handicap	1
Retentissement socioprofessionnel et familial	1
Diminution de l'activité	1
Difficultés au travail	1
Retentissement professionnel	1
Affections oculaires	18
Trouble visuel	6
Œdème palpébral	1
Trouble accommodation	1
Diplopie	1
Diminution acuité visuelle	1
Irritation oculaire	1
Oedème palpébral	1
Occlusion artère rétinienne	1
Trouble oculomoteur	1
Occlusion veine centrale de la rétine	1
Vision trouble	1
Œdème cystoïde maculaire	1
Œdème maculaire	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	13
Chute	9
Accident de la circulation	2
Fracture pied	1
Fracture fémur	1
Affections néphrologiques	7
Douleur rénale	1
Syndrome néphrotique	1
Pollakiurie	1
Insuffisance rénale aiguë	1
Trouble rénal	1

Néphrite tubulo-interstitielle	1
Néphropathie	1
Affections de l'oreille et du labyrinthe	7
Acouphène	2
Surdité	2
Otalgie	1
Dyesthésie auditive	1
Hypoacousie	1
Infections et infestations	7
Abcès dentaire	1
Infection urinaire	1
Herpès	1
Bronchite	1
Sinusite	1
Cystite bactérienne récidivante	1
Gastroentérite	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	3
Carcinome de la joue	1
Fibrome utérin	1
Carcinome hépatocellulaire	1
Affections génitales	3
Aménorrhée	1
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne	1
Douleur pelvienne	1
Affections hématologiques et du système lymphatique	1
Adénopathie	1
Affections de l'oreille	1
Acouphène	1
Affections immunologiques	1
Intolérance au mannitol	1
Affections hépatiques	1
Hépatite subfulminante	1
Investigations	1
Modification poids	1
Affections endocriniennes	1
Thyrotoxicose	1
Problèmes de produit	1
Désinsertion prothèse	1

Annexe 2: AUTRES FORMULATIONS DE LEVOTHYROXINE

Répartition des SOC et des EI (cas retenus uniquement)

Soc et type d'effet indésirable	Nombre d'EI rapportés
Affections du système nerveux	11
AVC ischémique	1
Convulsions	1
Dystasie	1
Insomnie	1
Paresthésie	1
Sensations vertigineuses	2
Tremblements	1
Trouble moteur	1
Troubles du sommeil	2
Affections psychiatriques	9
Anxiété	2
Dépression	1
Dépression aggravée	1
Euphorie	1
Idées suicidaires	1
Nervosité	1
Suicide	1
Troubles du sommeil	1
Troubles généraux	8
Asthénie	3
Douleur thoracique	1
Fatigabilité	1
Gêne thoracique	1
Oppression thoracique	1
Sensation de brûlure corporelle	1
Affections musculosquelettiques	7
Arthralgie	2
Crampes	1
Douleurs des extrémités	1
Myalgie	2
Tendinite	1
Affections dermatologiques	6
Coloration noire des extrémités	1
Eruption maculopapuleuse	1
Œdème de Quincke	1
Prurit	1
Ulères cutanés multiples	1
Urticaire	1
Affections gastro-intestinales	5
Diarrhée	1
Douleur digestive	1
Nausées	2
Vomissements	1
Affections endocriniennes	2
Hyperthyroïdie	1
Tétanie	1
Caractéristiques socio-environnementales	2
Conséquences socioprofessionnelles	1
Retentissement professionnel	1
Affections cardiaques	2
Palpitations	2
Affections hématologiques	2
Pancytopénie	1
Thrombopénie	1

Affections vasculaires	1
Acrocyanose des mains	1
Affections respiratoires	1
Bronchospasme	1
Total général	56