



HAL
open science

Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel Mirena® : effets indésirables rapportés et impact de la médiatisation sur la notification spontanée en France

Claire Langlade

► **To cite this version:**

Claire Langlade. Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel Mirena® : effets indésirables rapportés et impact de la médiatisation sur la notification spontanée en France. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02302382

HAL Id: dumas-02302382

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02302382>

Submitted on 1 Oct 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2019

Thèse n°56

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par LANGLADE Claire

Née le 16/02/1992 à Auxerre

Le 27 Juin 2019 à Bordeaux

**Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel MIRENA® : effets
indésirables rapportés et impact de la médiatisation sur la
notification spontanée en France**

Directeur de thèse

Mme le Dr Amandine Gouverneur, Pharmacien, AHU

Membres du jury :

Mr le Pr Bernard Muller, Pharmacien, PU, HDR
Mme le Dr Sophie Gautier, Pharmacien, MCU-PH
Mme le Dr Anne Quiévy-Macchioni, Pharmacien, PH
Mme le Dr Emmanuelle Queuille, Pharmacien, PH
Mme le Dr Noémie Mauran, Médecin

Président
Membre
Membre
Membre
Membre

Remerciements

A monsieur le Professeur Bernard Muller, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

A ma directrice de thèse, le docteur Amandine Gouverneur, pour m'avoir guidée et aidée dans ce travail; pour le temps que tu m'as accordé et tes précieux conseils.

Au docteur Sophie Gautier, pour avoir accepté de prendre part au jury, soyez assurée de l'honneur que vous me faites.

Au docteur Noémie Mauran, pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Au docteur Anne Quiévy-Macchioni, pour l'honneur que vous me faites de prendre part à cette thèse et pour vos conseils lors de mon internat.

Au docteur Emmanuelle Queuille, pour l'honneur que vous me faites de prendre part à mon jury de thèse et pour votre encadrement lors de mon internat.

A toutes les équipes des services avec lesquelles j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler et apprendre durant mon internat : l'équipe de la pharmacie du CHU de Limoges, de la pharmacie du centre hospitalier de Saint-Junien, de la pharmacie de l'hôpital Saint-André, l'équipe du service de pharmacologie médicale du CHU de Bordeaux, de la pharmacie des dispositifs médicaux, du service de matériovigilance et de l'équipe de la pharmacie du centre hospitalier Charles Perrens.

A mes "potiches", Justine, Sarah, Julia et Léa, pour votre amitié et votre soutien depuis toujours.

A mes amis les plus anciens, pour votre amitié depuis plus de dix ans: Guillaume, Xavier, Matthieu, Paul, Alban, Benoît, Colin et Luc.

A Cécile et Augusta, et ce lien si particulier qui nous lie depuis le début de nos études de Pharmacie.

A Richard et Bégoule, camarades de promotion de Pharmacie, devenus bien plus.

A Antoine, Pierre, Paupiette et Marin, camarades de promotion puis co-internes de stage et de soirées.

A ma team limougeaude et nos premiers pas d'internes : Jeanne, Mathilde, Alice et Jacques.

A mes belles rencontres de l'internat : à Ruben, Stéphanie, Juliette, Justine Bouton, Solweig, Corentine, Lucie, Justine Perino, Iris, Jordan, Clément, Claire, Maïté et Jessica.

A ma famille.

A ma cousine Lucie, ma baroudeuse, pour ta présence et ton soutien même à l'autre bout de la terre.

A mon beau-frère Grégoire, pour ta gentillesse et ton soutien.

A ma grande sœur Clémence, pour ton aide, ton soutien et tes conseils, dans mes études et dans tout le reste.

A mes parents, merci pour tout, votre présence, vos encouragements et votre soutien. Merci pour tout.

A Grégoire, pour tout ce que tu m'apportes, ta force, ton optimisme, ta patience et ton soutien.

Table des matières

Liste des abréviations	6
Liste des tableaux	7
Liste des figures	8
Partie I : Les moyens de contraception de nos jours	11
1) Données épidémiologiques : évolution du paysage contraceptif en France	11
2) Les différents moyens de contraception–stratégie thérapeutique et recommandations	15
a. La contraception hormonale systémique	15
b. La contraception intra-utérine ou locale	26
c. Autres méthodes contraceptives	31
d. Stratégie thérapeutique et recommandations	31
Partie II : Pharmacovigilance, la notification spontanée et le portail de signalement	39
1) Pharmacovigilance	39
a. Organisation de la Pharmacovigilance	40
b. Champ d'application	42
c. Rôle des différents acteurs	45
d. Du signalement aux décisions sanitaires, du CRPV à l'ANSM	46
2) La notification spontanée	51
a. Les déclarants et les outils de déclaration	51
b. Le contenu et le traitement de la déclaration	52
c. La déclaration en quelques chiffres	53
3) Les affaires de santé médiatisées	54
4) La déclaration « patient » et le portail de signalement	58
Partie III : Mirena®, analyse des données de notification spontanée et de l'impact de la médiatisation	62
1) Contexte épidémiologique et médiatique	62
2) Objectif	64
3) Méthode	64
a. Extraction et sélection des données	64
b. Analyses statistiques	65
4) Résultats	65
a. Caractéristiques de la population et description globale des données de notification spontanée	65
b. Description quantitative des déclarations concernant le Mirena, avant et après le pic de médiatisation	66
c. Description qualitative des déclarations concernant le Mirena, avant et après le pic de médiatisation	69
5) Discussion	72
6) Conclusion et perspectives	75
Bibliographie	76

Annexes

Annexe 1. Fiche dense vierge d'enregistrement des signalements dans la BNPV	83
Annexe 2. Fiches Cerfa vierges pour la déclaration par le patient (1) ou un professionnel de santé (2) d'événement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé	84
Annexe 3. Article accepté pour publication dans Br J Clin Pharmacol. 2019.	88
Annexe 4. Liste des dix PT les plus fréquemment retrouvés par SOC, dans les notifications Mirena®, selon la période de notification. Rapport d'expertise Mirena® – Jaydess®	110
Annexe 5. Critères de gravité des notifications graves Mirena® selon la période (données BNPV au 4 Août 2017). Rapport d'expertise Mirena® – Jaydess®	114
Annexe 6. Publications relatives à l'article	115

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BNPV	Base Nationale de PharmacoVigilance
BPPV	Bonnes Pratiques de PharmacoVigilance
CHMP	Comité des médicaments à usage humain
CMDh	Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments à usage humain
COEP	Contraceptifs Oraux EstroProgestatifs
CRPV	Centre Régional de PharmacoVigilance
CSP	Code de la Santé Publique
DIU	Dispositif Intra-Utérin
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HLT	<i>High Level Term</i>
HTAP	HyperTension Artérielle Pulmonaire
ICH	Conseil International d'Harmonisation
ICSR	<i>Individual Case Safety Reports</i>
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales
IIQ	Intervalle InterQuartile
INCA	Institut National du Cancer
Ined	Institut National d'Etudes Démographiques
Inserm	Institut National de la santé et de la recherche médicale
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PGR	Plan de Gestion des Risques
PIP	Poly Implant Prothèse
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PT	<i>Preferred Term</i>
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SNDS	Système National des Données de Santé
SOC	<i>System Organ Class</i>
UE	Union Européenne
UMC	Uppsala Monitoring Centre

Liste des tableaux

Tableau 1. Contraceptifs oraux estroprogestatifs commercialisés en France (source : Haute Autorité de Santé)	16
Tableau 2. Dispositif estroprogestatif transdermique commercialisé en France (source : Haute Autorité de Santé)	20
Tableau 3. Dispositif estroprogestatif vaginal commercialisé en France (source : Haute Autorité de Santé)	21
Tableau 4. Contraceptifs oraux contenant uniquement un progestatif commercialisés en France (source : Haute Autorité de Santé)	23
Tableau 5. Implant contraceptif sous-cutané commercialisé en France (source : Haute Autorité de Santé)	24
Tableau 6. Contraceptif injectable commercialisé en France (source : Haute Autorité de Santé)	25
Tableau 7. DIU au cuivre commercialisés en France (source : Haute Autorité de Santé)	27
Tableau 8. DIU au lévonorgestrel commercialisés en France (source : Haute Autorité de Santé)	29
Tableau 9. Efficacité des méthodes contraceptives selon l’OMS. (source : Haute Autorité de Santé)	33
Tableau 10. Caractéristiques des notifications incluses dans l’étude avant et après le pic de médiatisation (15 Mai 2017)	67
Tableau 11. Description des effets indésirables rapportés, par SOC et termes HLT, avant et après la médiatisation	70

Liste des figures

Figure 1. Les méthodes de contraception utilisées en France. Evolution 1978-2010 (source : Bajos N, <i>et al.</i>)	11
Figure 2. Les méthodes de contraception utilisées en France. Evolution 2010-2013 (source : Bajos N, <i>et al.</i>)	14
Figure 3. Les méthodes de contraception utilisées en France en 2013. (source : Bajos N, <i>et al.</i>)	15
Figure 4. Recommandations pour le choix d'une contraception. (source : Vidal Recos)	36
Figure 5. Les différentes méthodes contraceptives : tableau récapitulatif destiné aux femmes. (source : choisir sa contraception)	37
Figure 6. Table de décision du score chronologique (source : Bégau B. <i>et al.</i>)	48
Figure 7. Table de décision du score sémiologique. (source : Bégau B. <i>et al.</i>)	49
Figure 8. Table de décision de l'imputabilité intrinsèque. (source : Bégau B. <i>et al.</i>)	49
Figure 9. Provenance des signalements. (source : Bulletin vigilances Juillet 2017)	53
Figure 10. Provenance des signalements. (source : Bulletin vigilances Mai 2017)	54
Figure 11. Origine des signalements (source : évaluation portail de signalement)	60
Figure 12. Nombre de signalements par jour depuis l'ouverture du portail. (source : évaluation portail de signalement)	60
Figure 13. Evolution des ventes de DIU (au cuivre et au lévonorgestrel Mirena® et Jaydess®) (source : rapport d'expertise)	62
Figure 14. Evolution des requêtes mentionnant Mirena® sur Internet (Source : rapport d'expertise, données issues de Google Trends)	63
Figure 15. Nombre de notifications globales et concernant Mirena® et Jaydess® sur la période couvrant l'ouverture du portail de signalement et le pic de médiatisation du Mirena®	68

La contraception a fait débat dans notre histoire et a longtemps divisé notre société. Elle est encore un sujet sociétal, culturel, politique et religieux.

Si la question de la contraception n'est plus soulevée aujourd'hui, celle de la sécurité des différents contraceptifs est toujours un sujet d'actualité.

Avant le 20^{ème} siècle, l'influence religieuse de l'Eglise était très marquée dans la société. Le recours à la contraception et à l'avortement étaient alors confondus et condamnés par cette dernière.

Au début du 20^{ème} siècle, et malgré la loi du 9 Décembre 1905 sur la Séparation de l'Eglise et de l'Etat, la contraception reste réprimée, notamment au lendemain de la première guerre mondiale où le but est de relancer la natalité ; la loi du 31 Juillet 1920 « réprime la provocation à l'avortement et à la propagande anticonceptionnelle ».

Dans la seconde moitié du 20^{ème} siècle, la tendance s'inverse et les premières avancées sur la contraception font leur apparition. En 1951, aux Etats-Unis, le Docteur Grégory Pincus et Margaret Sanger mettent au point une première synthèse d'estrogènes et de progestérone qui empêche l'ovulation. Les premiers essais cliniques débutent à Porto Rico en 1954 et la première pilule contraceptive nommée Enovid® est commercialisée aux Etats-Unis en 1957.

En 1960, le premier « Mouvement pour le planning familial » est créé en France. Il jouera un rôle particulièrement important dans la sphère législative autour de la contraception avec en 1967, sous la présidence du Général de Gaulles, l'adoption de la loi Neuwirth qui légalise la contraception. Elle sera suivie en 1974 par la loi de Simone Veil qui facilite l'accessibilité à la contraception (abrogation de la prescription sur un carnet à souche, prescription aux mineures, etc.) et acte le remboursement par la Sécurité sociale de la pilule. La loi légalisant l'avortement sera votée quelques mois plus tard.

Cette seconde moitié du 20^{ème} siècle voit aussi l'apparition d'un grand nombre de moyens de contraception. Ceux-ci sont très diversifiés, s'adressent aux hommes ou aux femmes, et font appel à différentes méthodes, hormonales ou locales. La contraception n'est plus un sujet tabou ou polémique mais un droit, et fait l'objet de nombreuses campagnes nationales : « Pouvoir choisir » en 1981, « La contraception, à vous de choisir la vôtre » en 2000, « La contraception, ne laissez pas l'imprévu décider à votre place » en 2002, « La meilleure contraception, c'est celle qu'on choisit » en 2007, « Choisir sa contraception » en 2011 ou encore « Ton avenir, ton choix, ta contraception » en 2012.

Dans les années 90 et sous la pression des associations de lutte contre le SIDA, la publicité pour le préservatif est autorisée, afin de limiter le risque de transmission infectieuse, et élargie à l'ensemble des contraceptifs. [1,2]

De nos jours, la contraception n'est donc plus remise en cause. En revanche, l'impact sur la santé des différents contraceptifs devient un sujet de débat et de polémiques. En effet, depuis leur mise sur le marché, de nombreuses données sur leur profil de sécurité ont pu être recueillies et étudiées avec un recul suffisant.

En 2009, la publication d'une étude menée au Danemark concernant le risque thrombotique avec les contraceptifs oraux estroprogestatifs contenant de la drospirénone (pilules de 4^{ème} génération) déclenche une réflexion au niveau de l'Agence Européenne du Médicament (*European Medicines Agency, EMA*) sur ce risque. Entre 2009 et 2011, plusieurs publications sont examinées aboutissant en mai 2011, à la confirmation du sur-risque thrombotique pour les contraceptifs oraux estroprogestatifs de 4^{ème} génération, par rapport à ceux de 2^{ème} génération. Fin 2012 en France, une jeune femme victime d'un accident vasculaire cérébral (AVC) sous pilule de 3^{ème} génération porte plainte contre le laboratoire pharmaceutique. L'affaire est largement médiatisée ainsi que le débat autour du risque thrombotique associé aux pilules estroprogestatives de 3^{ème} et 4^{ème} génération. Le ministère de la santé décide de leur déremboursement en Mars 2013. [3]

Suite à ce scandale, une méfiance des usagers vis-à-vis des contraceptifs s'installe et accentue celle déjà rencontrée à l'égard de l'industrie pharmaceutique.

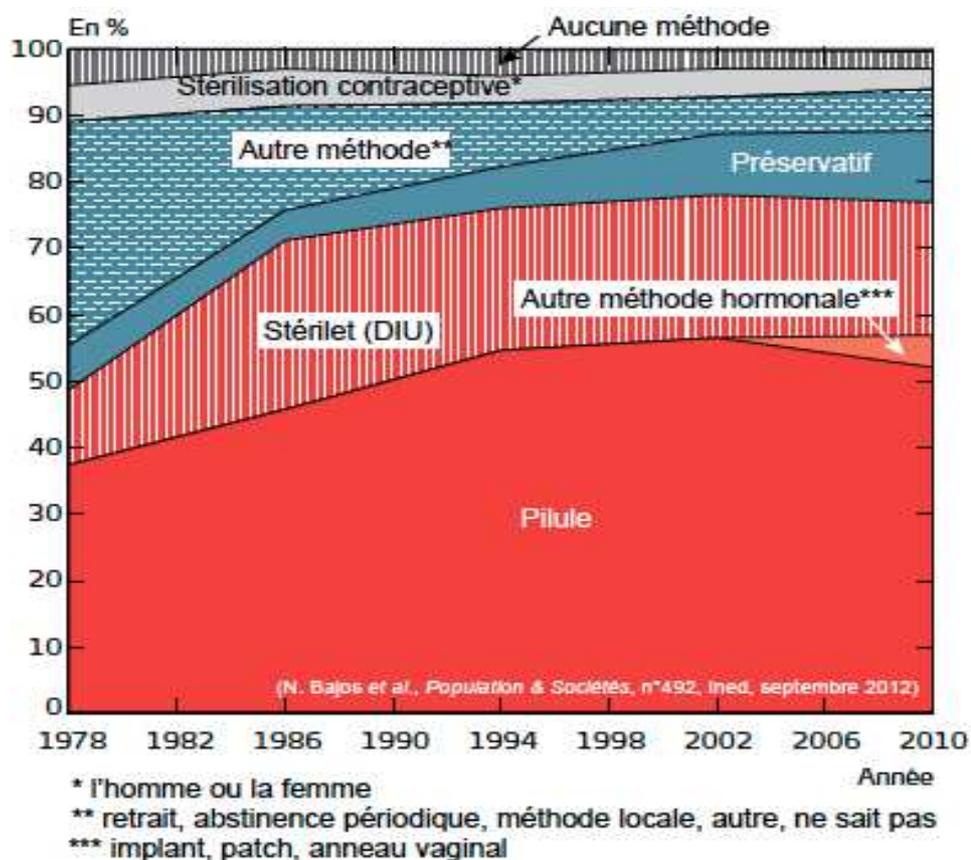
Relayés par les médias et les réseaux sociaux, les mouvements à l'encontre de certains moyens de contraception ont pris une importance particulière au point d'alerter les autorités de santé. C'est le cas pour le dispositif intra-utérin (DIU) Mirena®.

Partie I : Les moyens de contraception de nos jours

1) Données épidémiologiques : évolution du paysage contraceptif en France

En 2010, l'Inserm (Institut National de la santé et de la recherche médical) et l'Ined (Institut National d'Etudes Démographiques) ont réalisé une enquête sur les enjeux contemporains en santé sexuelle et reproductive permettant de dresser un portrait de l'évolution du paysage contraceptif en France depuis la loi Neuwirth de 1967 : l'enquête Fécond. Cette étude a été conduite auprès d'un échantillon aléatoire de 5 275 femmes âgées de 15 à 49 ans et 3 373 hommes du même âge. [4]

Entre 1978 et 2010, la proportion de femmes utilisant une méthode contraceptive est restée stable. Cependant, la proportion de femmes utilisant une méthode dite « naturelle » a diminué en faveur des méthodes de contraception hormonales ou des DIU au cuivre (Figure 1).



Sources : Enquête Mondiale de Fécondité (1978), Enquête Régulation des naissances (1988), Enquête Situation Familiale et Emploi (1994), Enquête CoCon (2000), Enquête Fécond (2010).

Champ : femmes de 20 à 44 ans vivant en France métropolitaine, ni stériles, ni enceintes, ayant des rapports sexuels et ne voulant pas d'enfant.

Figure 1. Les méthodes de contraception utilisées en France. Evolution 1978-2010 (source : Bajos N, et al.) [4]

En 2010, 97 % des femmes de 15 à 49 ans en âge de procréer et ne voulant pas d'enfants utilisaient un moyen de contraception et la pilule était toujours le moyen contraceptif le plus utilisé puisqu'une femme de 15-49 ans sur deux y avait recours quel que soit la classe d'âge. Seules les femmes de 45-49 ans lui préféraient le stérilet ou DIU, deuxième moyen de contraception le plus utilisé en France (21 % des femmes). [4]

Cependant, au début des années 2000, de nouveaux moyens contraceptifs hormonaux ont été proposés aux femmes, comme l'implant, le patch et l'anneau vaginal.

Face à l'arrivée de ces nouvelles méthodes jugées moins contraignantes, le recours à la pilule, qui n'avait cessé d'augmenter depuis sa légalisation en 1967, a baissé pour la première fois (- 4,6 % ; Figure 1).

Parmi les nouvelles méthodes contraceptives, l'implant est la méthode la plus utilisée (2,6 % des femmes de 15-49 ans), devant l'anneau vaginal (1,0 %) et le patch contraceptif (0,4 %). [4]

Si le recours à la pilule a diminué dans toutes les classes d'âge, les méthodes de substitution sont différentes. Chez les jeunes de 18-19 ans, la baisse (- 4,4 %) s'accompagne d'une augmentation de l'utilisation du préservatif et des nouvelles méthodes hormonales.

Chez les femmes de 20-24 ans, alors que la baisse de l'utilisation de la pilule est deux fois supérieure aux autres classes d'âge (- 10,4 %), elle n'est qu'en partie compensée par les nouvelles méthodes hormonales (+ 5,1 %). Au contraire, chez celles de 25-29 ans, le recours aux nouvelles méthodes hormonales est supérieur à la baisse de l'utilisation de la pilule (+ 6,9 % *versus* - 5,8 %). [4]

Bien que le stérilet soit la seconde méthode contraceptive la plus utilisée en 2010, le recours à cette méthode est très différent selon les classes d'âge : moins de 10 % des méthodes utilisées avant 30 ans en comparaison à plus de 30 % après 35 ans. En dépit des recommandations de 2004 de la Haute Autorité de Santé (HAS) précisant que le stérilet peut être utilisé à tout âge, y compris chez les femmes nullipares, ce faible recours au stérilet est lié aux représentations qu'ont les femmes et les professionnels de santé de cette méthode : 54 % des femmes interrogées considèrent qu'elle n'est pas indiquée pour une femme n'ayant pas eu d'enfant. Ce pourcentage s'élève à 69 % chez les gynécologues et 84 % chez les généralistes. En effet, chez les femmes de 15-49 ans, seules 1,3 % de celles sans enfant utilisent le stérilet en comparaison à 20 % parmi celles qui ont un enfant et 40 % pour celles en ayant deux ou plus. [4]

Après le dépôt d'une plainte en décembre 2012 par une jeune femme victime d'un AVC alors qu'elle utilisait une pilule de 3^{ème} génération, un débat médiatique intense autour du risque thromboembolique associé aux pilules estroprogestatives de 3^{ème} et 4^{ème} génération a été lancé.

Ce risque connu, mis en évidence dès 1995, est inscrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des différentes pilules. Selon l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), il est annuellement de 2 pour 10 000 femmes sans contraceptifs oraux, de 5 à 7 pour 10 000 qui utilisent une pilule de 2^{ème} génération, et de 9 à 12 chez les utilisatrices de pilule de 3^{ème} génération. Suite à cette affaire et au débat déclenché, plusieurs études ont été menées et le Ministère de la Santé a décidé de ne plus rembourser les pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération (décision du 31 mars 2013).

L'enquête Fécond 2013 avait pour objectif d'étudier l'impact de ce débat sur les pratiques contraceptives. [5] Les conséquences sur l'utilisation de la pilule ont été significatives puisqu'une femme sur cinq a déclaré avoir changé de moyen de contraception à la suite de cette affaire.

Entre 2010 et 2013, la baisse de l'utilisation de la pilule s'était confirmée, passant de 50 à 41 %. Par ailleurs, cette baisse semblait bien liée à la controverse de 2012-2013 puisqu'elle concernait principalement les pilules incriminées dans le débat, c'est-à-dire celles dites de 3^{ème} et 4^{ème} génération : 10 % des méthodes contraceptives utilisées en 2013 contre 19 % en 2010.

Toutefois, la baisse ne concernait pas uniquement les pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération mais bien l'ensemble des pilules ; en effet, les transferts vers les pilules de seconde génération ont été de très faible ampleur (seulement 1 % ; Figure 2). [5]

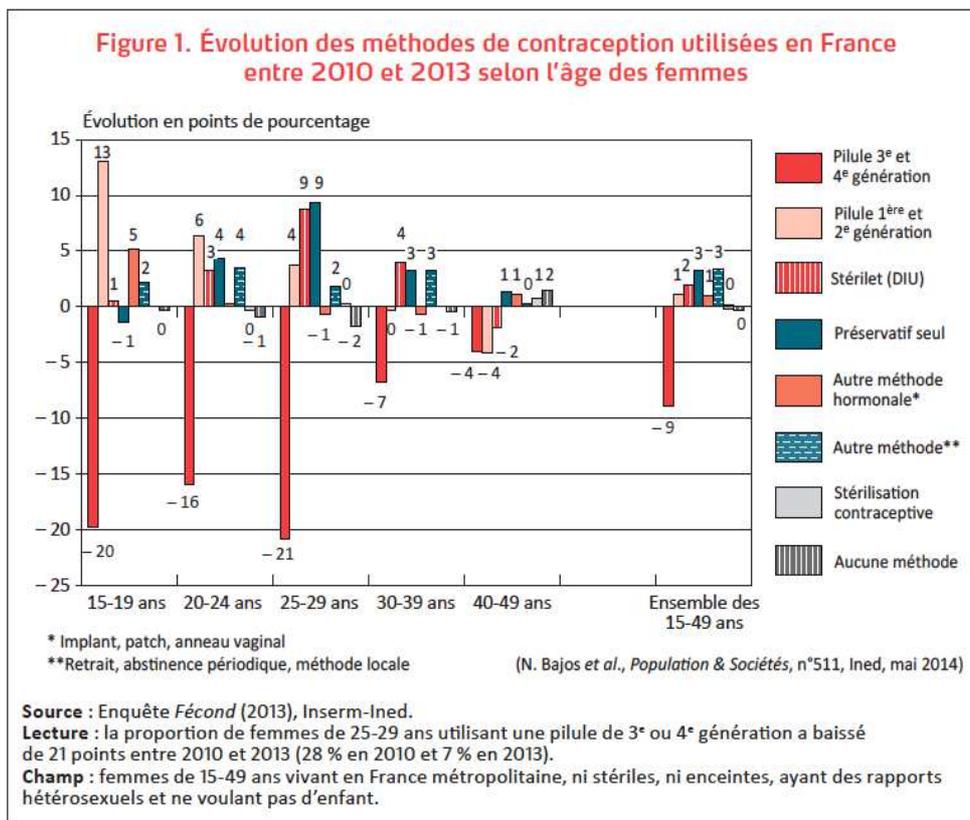


Figure 2. Les méthodes de contraception utilisées en France. Evolution 2010-2013 (source : Bajos N, *et al.*) [5]

Le débat a donc réorienté les femmes vers d'autres moyens de contraception et mis en évidence une désaffection des femmes pour toutes les pilules quelle que soit leur génération.

Les femmes ont adopté d'autres méthodes, notamment le stérilet (+ 1,9 %), le préservatif (+ 3,2 %) et les méthodes dites « naturelles » comme les dates (rapports en dehors des périodes de fécondabilité) ou le retrait (+ 3,4 %).

Si la pilule reste aujourd'hui encore la méthode de contraception la plus utilisée en France (36,5 %), les pratiques contraceptives apparaissent désormais beaucoup plus diversifiées, avec l'émergence d'une méfiance vis-à-vis des moyens de contraception, notamment hormonaux, suite à ce débat (Figure 3).

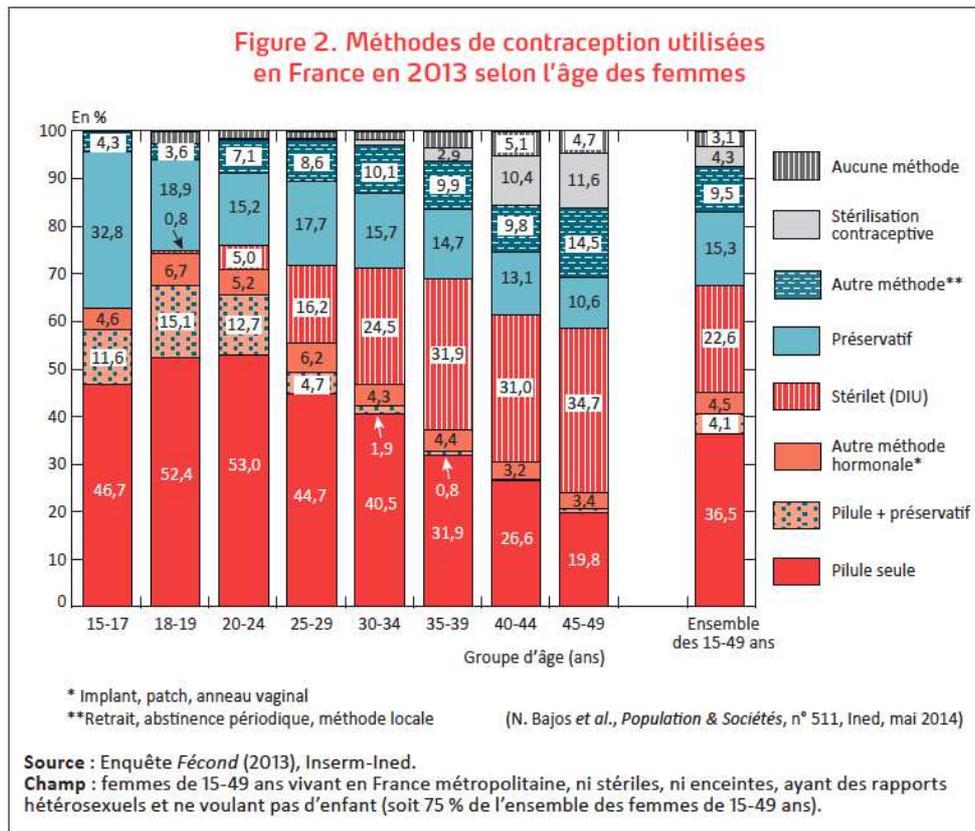


Figure 3. Les méthodes de contraception utilisées en France en 2013 (source : Bajos N, *et al.*) [5]

2) Les différents moyens de contraception - stratégie thérapeutique et recommandations

Il existe un grand nombre de méthodes contraceptives. Parmi ces méthodes, nous trouverons les contraceptions hormonales, les contraceptions locales ou intra-utérines (pouvant être hormonales) et les méthodes définitives de stérilisation. [6]

a) *La contraception hormonale systémique*

Les contraceptifs hormonaux contiennent des hormones synthétiques, mimant l'action des hormones naturelles. Ces hormones diffusent et agissent au niveau systémique.

Il s'agit soit d'estroprogestatifs (association d'un estrogène et d'un progestatif) soit de progestatifs seuls.

Différentes formes galéniques et voies d'administration existent, mais l'exposition, le mécanisme d'action ainsi que les potentiels effets indésirables sont systémiques.

- Contraception hormonale estroprogestative orale

Il s'agit des pilules estroprogestatives ou pilules combinées. Les contraceptifs oraux estroprogestatifs (COEP) sont l'association d'estrogènes et de progestatifs synthétiques et sont classés selon la génération du progestatif :

- Estrogène : éthinylestradiol, estrogène de synthèse dont le dosage varie de 50 µg à 20 µg.

- Progestatifs : classés en générations de I à III, ce sont des 19-nor-stéroïdes.

I = première génération : norethistérone

II = deuxième génération : lévonorgestrel

III = troisième génération : gestodène, désogestrel, norgestimate

Les pilules dites de 4^{ème} génération sont des pilules plus récentes, contenant des progestatifs et/ou des estrogènes différents. Seules les pilules de 1^{ère} et de 2^{ème} génération sont remboursables par l'Assurance maladie. Les différentes générations sont présentées ci-dessous.

[6]

DCI	Dosage en estrogène	Spécialité ^{2,3}
C1G : Contraceptifs oraux EP de première génération (remboursables)		
Noréthistérone/éthinylestradiol	35 µg	TRIELLA
C2G : Contraceptifs oraux EP de deuxième génération (remboursables)		
Lévonorgestrel/éthinylestradiol	20 µg	LEELOO, LOVAVULO, OPTILOVA
	30 µg	MINIDRIL, LUDEAL Gé, OPTIDRIL, ZIKIALE
	30 – 40 µg 30 – 40 – 30 µg	ADEPAL, PACILIA, TRINORDIOL, AMARANCE, EVANECIA, DAILY Gé
Norgestrel/éthinylestradiol	50 µg	STEDIRIL

DCI	Dosage en estrogène	Spécialité ^{2,3}
C3G : Contraceptifs oraux EP de troisième génération (non remboursables)⁴		
Désogestrel/éthinyloestradiol	20 µg	MERCILON, DESOBEL ² , Désogestrel/éthinyloestradiol BIOGARAN ⁵ , TEVA, ZENTIVA
	30 µg	VARNOLINE, VARNOLINE CONTINU ⁵ , DESOBEL ⁵ , Désogestrel/éthinyloestradiol BIOGARAN ⁵ , TEVA, ZENTIVA
Gestodène/éthinyloestradiol	15 µg	MELODIA, MINESSE, EDENELLE, OPTINESSE, SYLVIANE, Gestodène/éthinyloestradiol BIOGARAN, TEVA, ARROW, ZENTIVA
	20 µg	HARMONET, MELIANE, CARLIN ⁶ , EFEZIAL ⁵ , FELIXITA, Gestodène/éthinyloestradiol ARROW ⁵ , ACTAVIS, BIOGARAN ⁵ , EG, RANBAXY ⁵ , RATIOPHARM ⁵ , SANDOZ ⁵ , TEVA, ZENTIVA
	30 µg	MINULET, MONEVA, CARLIN ⁵ , EFEZIAL ⁵ , FELIXITA, Gestodène/éthinyloestradiol ARROW ⁵ , ACTAVIS, BIOGARAN ⁵ , EG, RANBAXY ⁵ , RATIOPHARM ⁷ , SANDOZ ⁵ , TEVA, ZENTIVA
	30 – 40 – 30 µg	PHAEVA, TRI MINULET, PERLEANE
Norgestimate/éthinyloestradiol	35 µg	CILEST, EFFIPREV, TRICILEST, TRIAFEMI

COEP dits de 4^{ème} génération :

DCI	Dosage en estrogène	Spécialité
Autres contraceptifs EP oraux (non remboursables)²⁴		
Chlormadinone /éthinyloestradiol	30 µg	BELARA
Drospirénone/éthinyloestradiol	20 µg	BELANETTE, DROSPIBEL, JASMINELLE, JASMINELLECONTINU, RIMENDIA, YAZ, Ethinyloestradiol/drospirénone BIOGARAN, Ethinyloestradiol/drospirénone BIOGARAN-CONTINU
	30 µg	CONVULINE, DROSPIBEL, JASMINE, Ethinyloestradiol/drospirénone BIOGARAN
DiénoGEST/valérate d'estradiol	3 mg - 2 mg - 1 mg	QLAIRA
Nomégestrol acétate/estradiol	1,5 mg	ZOELY

Tableau 1. Contraceptifs oraux estroprogestatifs commercialisés en France (source : Haute Autorité de Santé) [6]

Mécanisme d'action :

L'efficacité des contraceptifs oraux estroprogestatifs résulte de trois actions complémentaires à différents niveaux :

- inhibition de l'ovulation au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire
- modification de la glaire cervicale qui devient imperméable à la migration des spermatozoïdes
- modification de l'endomètre qui devient impropre à la nidation

De plus les progestatifs peuvent avoir une action anti-gonadotrope et donc des effets positifs sur les signes d'hyperandrogénie clinique comme l'hirsutisme ou l'acné.

Indication :

Les COEP sont indiqués dans la « contraception orale » ou « contraception hormonale orale » et dans la « contraception orale chez la femme ayant une acné légère à modérée ».

Contre-indications :

- risque thromboembolique veineux et artériel : présence ou antécédents personnels ou familiaux de thrombose artérielle ou veineuse, présence d'un facteur de risque sévère ou de plusieurs facteurs de risque de thrombose veineuse ou artérielle (valvulopathie, troubles du rythme, diabète compliqué ou déséquilibré, hypertension artérielle, dyslipoprotéinémie sévère), prédisposition héréditaire ou acquise aux thromboses veineuses et artérielles
- tumeurs malignes hormonodépendantes, tumeurs hypophysaires, tumeurs hépatiques
- atteintes hépatobiliaires : douleur épigastrique aigüe, hypertrophie du foie ou symptômes d'hémorragie intra-abdominale, présence ou antécédents d'affection hépatique sévère, ictère cholestatique, prurit généralisé, cholestase, pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertryglicéridémie sévère
- troubles neurovasculaires : pathologie oculaire d'origine vasculaire, troubles sensoriels aigus, antécédents de migraine avec signes neurologiques focalisés, troubles moteurs, crise d'épilepsie répétée
- troubles du cycle menstruel non explorés et affections des organes de reproduction : saignements vaginaux d'étiologie inconnue, hyperplasie endométriale, aménorrhées inexplicables
- opérations chirurgicales planifiées
- troubles du métabolisme lipidique
- insuffisance rénale sévère ou aigüe
- connectivites
- apparition ou réapparition de porphyrie
- dépression sévère
- antécédents d'otospongiose
- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients
- en association à l'éfavirenz, la névirapine, le lopinavir, le ritonavir, le nelfinavir, le millepertuis, le bosentan.

Principaux effets indésirables :

- Risque thromboembolique artériel et veineux : tous les COEP augmentent le risque d'évènement thromboembolique veineux (phlébite, embolie pulmonaire) et artériel (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique). Les COEP de 3^{ème} et 4^{ème} génération exposent à un sur-risque d'évènements thromboemboliques par rapport aux COEP de 1^{ère} et 2^{ème} génération ; chez la femme en bonne santé et sans facteur de risque, le risque estimé est de 0,05 % à 0,07 % avec ceux de 2^{ème} génération contenant

moins de 50 µg d'éthinylestradiol et de 0,09 % à 0,12 % avec ceux de 3^{ème} génération contenant du gestodène ou du désogestrel.

- Risque cancérigène : cancer du sein, du col utérin, cancers et tumeurs bénignes du foie.

Autres parmi les plus fréquents : nausées, céphalées, prise de poids, dépression, douleurs mammaires et vaginites.

Conditions d'instauration et de suivi :

Avant toute primo-prescription ou renouvellement, le prescripteur doit réaliser un interrogatoire poussé et rechercher les antécédents personnels et familiaux, les facteurs de risque et les contre-indications.

Un bilan biologique comprenant le dosage du cholestérol total, des triglycérides et la détermination de la glycémie à jeun, doit être réalisé et renouvelé tous les 5 ans, en l'absence de faits cliniques personnels ou familiaux nouveaux.

- Contraception hormonale estroprogestative transdermique

Un seul dispositif transdermique est disponible actuellement, il s'agit de l'EVRA® ; il n'est pas remboursé par l'Assurance maladie. [6]

DCI	Dosage	Spécialité ²
Norelgestromine + éthinylestradiol	203 µg/24h + 33,9 µg/24 h	EVRA, dispositif transdermique (non remboursable) ⁴

Tableau 2. Dispositif estroprogestatif transdermique commercialisé en France (source : Haute Autorité de Santé) [6]

Mécanisme d'action :

Le dispositif transdermique agit également au niveau de la glaire cervicale et de l'endomètre mais le principal mécanisme d'action est l'inhibition de l'ovulation par inhibition des gonadotrophines au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Indication :

« Contraception féminine. EVRA® est indiqué chez les femmes en âge de procréer. La sécurité et l'efficacité ont été établies chez des femmes âgées de 18 à 45 ans. »

Contre-indications :

- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients
- risque thromboembolique artériel et veineux : présence ou antécédents de thrombose veineuse ou artérielle ou prodrome d'une thrombose, présence de facteurs graves ou à risque multiple de thrombose (hypertension artérielle, diabète avec atteintes vasculaires, dyslipoprotéinémie héréditaire, prédispositions héréditaires)
- migraine avec aura focale
- cancers, en particulier hormonodépendants : cancer du sein, cancer de l'endomètre ou autre néoplasie liée aux estrogènes, adénomes ou carcinomes hépatiques
- anomalies de la fonction hépatique
- hémorragie génitale anormale inexplicquée

Principaux effets indésirables :

Ils sont similaires à ceux observés avec les COEP.

Le risque de thrombose veineuse avec le patch est similaire à celui observé avec les COEP de 3^{ème} et 4^{ème} générations. Le risque de thrombose artérielle est du même ordre que celui des COEP.

Conditions d'instauration et de suivi :

Elles sont similaires à celles des COEP.

- Contraception hormonale estroprogestative vaginale

Une seule spécialité actuellement disponible et non remboursable par l'Assurance maladie. Il s'agit du NUVARING®. Ce système de diffusion vaginal est un anneau flexible en plastique poreux. [6]

DCI	Dosage	Spécialité ²
Ethinylestradiol + étonogestrel	15 µg + 120 µg/24 h,	NUVARING système de diffusion vaginal (non remboursable) ⁴

Tableau 3. Dispositif estroprogestatif vaginal commercialisé en France (source : Haute Autorité de Santé) [6]

Mécanisme d'action :

Il repose principalement sur l'inhibition de l'ovulation.

Indication :

« Contraception féminine. NUVARING ®est indiqué chez les femmes en âge de procréer. La sécurité et l'efficacité ont été établies chez des femmes âgées de 18 à 40 ans. »

Contre-indications :

- risque thromboembolique artériel et veineux : présence ou antécédents de thrombose veineuse ou artérielle, facteurs de risque de thrombose veineuse ou artérielle avec ou sans facteurs héréditaires
- antécédents de migraine avec symptômes neurologiques focaux
- diabète compliqué avec atteinte vasculaire
- présence ou antécédents d'affections hépatiques sévères
- pancréatite ou antécédents de pancréatite
- cancers, en particulier hormonodépendants : présence ou antécédents de tumeurs hépatiques, affections malignes hormonodépendantes
- hémorragies génitales non diagnostiquées
- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients

Principaux effets indésirables :

Ils sont similaires à ceux des COEP. Le risque de thrombose veineuse est au moins identique à celui observé avec les COEP de 2^{ème} génération. Le risque de thrombose artérielle est considéré du même ordre que celui des COEP.

Conditions d'instauration et de suivi :

Elles sont similaires à celles des COEP.

- Contraception hormonale progestative orale

Deux spécialités sont disponibles : CERAZETTE ®et ses génériques (non remboursables) et MICROVAL® (remboursable par l'Assurance maladie). Ces pilules ne contiennent qu'un progestatif seul : désogestrel ou lévonorgestrel. [6]

DCI	Dosage	Spécialité ²
Désogestrel	0,075 mg	CERAZETTE, désogestrel 75µg ACTAVIS, BIOGARAN, MYLAN, TEVA (non remboursables) ^{4*}
Lévonorgestrel	0,030 mg	MICROVAL (remboursable)

Tableau 4. Contraceptifs oraux contenant uniquement un progestatif commercialisés en France (source : Haute Autorité de Santé) [6]

Mécanisme d'action :

CERAZETTE® et génériques (désogestrel) inhibe l'ovulation et augmente la viscosité de la glaire cervicale.

MICROVAL® (lévonorgestrel) agit uniquement au niveau de la glaire cervicale.

Indication :

« Contraception orale ».

Contre-indications :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- accidents thromboemboliques veineux évolutifs
- présence ou antécédents d'affections hépatiques sévères
- cancers, en particulier hormonodépendants : cancer du sein ou antécédent personnel de cancer du sein, cancer de l'endomètre, adénome ou carcinome hépatique
- hémorragies génitales inexplicables
- association avec le millepertuis

Principaux effets indésirables :

Aménorrhées, irrégularités menstruelles, saignements intermenstruels, spotting.

Le sur-risque thromboembolique veineux et artériel ne concerne pas les contraceptifs comportant un progestatif seul. Par précaution, ces contraceptifs sont contre-indiqués en cas de thrombose en cours.

- Contraception hormonale progestative sous-cutanée

Le NEXPLANON® est un implant progestatif sous-cutané contenant de l'étonogestrel. Il n'est pas remboursable par l'Assurance maladie. Sa durée d'action est de 3 ans. [6]

DCI	Dosage	Spécialité ²
Etonogestrel	68 mg	NEXPLANON ¹ (remboursable)

Tableau 5. Implant contraceptif sous-cutané commercialisé en France (source : Haute Autorité de Santé) [6]

Mécanisme d'action :

Inhibition de l'ovulation et modification de la glaire cervicale.

Indication :

« Contraception. La sécurité et l'efficacité ont été établies chez les femmes de 18 à 40 ans. »

Contre-indications :

- accident thromboembolique veineux évolutif
- cancers, en particulier hormonodépendants : tumeurs malignes sensibles aux stéroïdes sexuels, présence ou antécédents de tumeurs du foie
- présence ou antécédents d'affection hépatique sévère
- hémorragies génitales non diagnostiquées
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

Effets indésirables :

Aménorrhées, saignements vaginaux irréguliers.

L'insertion ou le retrait de l'implant peuvent entraîner des ecchymoses, une légère irritation locale, des douleurs ou des démangeaisons. Des cas d'expulsion ou de migration de l'implant ont été rapportés, y compris, rarement, dans la paroi thoracique.

L'implant sous-cutané ne contient qu'un progestatif seul, il peut être utilisé en cas d'antécédents de thrombose. Par précaution, son utilisation est contre-indiquée en cas de thrombose en cours.

Conditions de suivi :

Chez la femme en surpoids, l'effet contraceptif peut diminuer au cours de la 3^{ème} année d'utilisation, l'implant doit être remplacé plus précocement dans cette population.

- Contraception hormonale progestative injectable

Une seule spécialité contenant un progestatif injectable est actuellement disponible. L'injection est à renouveler tous les 3 mois. Le DEPO PROVERA ® (acétate de médroxyprogestérone) est remboursable par l'Assurance maladie. [6]

DCI	Dosage	Spécialité ²
Acétate de médroxyprogestérone	150 mg	DEPO PROVERA (remboursable)

Tableau 6. Contraceptif injectable commercialisé en France (source : Haute Autorité de Santé) [6]

Mécanisme d'action :

- inhibition de l'ovulation
- modification de la glaire cervicale
- inhibition de la nidation au niveau de l'endomètre

Indication :

« Contraceptif à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives. »

Contre-indications :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- anomalie des tests hépatiques
- accidents ou antécédents d'accidents thromboemboliques veineux et artériels
- hémorragies génitales non diagnostiquées
- cancer du sein et de l'endomètre
- obésité
- diabète
- hypertension artérielle
- fibrome utérin
- association avec le millepertuis

Principaux effets indésirables :

Prise de poids, céphalées, troubles du cycle menstruels, diminution de la Densité Minérale Osseuse (spécialité non recommandée chez les femmes présentant des facteurs de risque

d'ostéoporose), diminution de la tolérance au glucose (contre-indiqué en cas de diabète). Le retour de la fertilité à l'arrêt du produit peut être différé de trois à douze mois.

b) La contraception intra-utérine ou locale

Deux types de contraception intra-utérine sont actuellement commercialisés en France.

Ces DIU ou « stérilets » se différencient par leur composition et leur mécanisme d'action contraceptive. On distingue les DIU au cuivre qui ont un effet contraceptif purement mécanique, et les DIU progestatifs qui agissent en diffusant localement du lévonorgestrel.

Les DIU au cuivre sont des dispositifs médicaux alors que les DIU au lévonorgestrel sont des médicaments.

L'action de ces contraceptifs, qu'elle soit mécanique ou hormonale, est locale.

- DIU au cuivre

Le DIU au cuivre se compose d'un support en plastique radio-opaque, à bras latéraux flexibles en polyéthylène et en sulfate de baryum, autour duquel s'enroule un fil de cuivre.

La surface de cuivre varie de 375 ou 380 mm² en fonction des dispositifs. Un fil de nylon attaché au support permet le contrôle de la présence du dispositif et le retrait.

Ces dispositifs sont disponibles en plusieurs tailles afin de s'adapter à la hauteur de la cavité utérine. Les DIU peuvent être insérés dans la cavité utérine à n'importe quel moment du cycle par un clinicien formé à cet acte, en l'absence de grossesse évolutive, et assurent une contraception efficace à long terme. Les DIU sont laissés en place pour des durées variant de 4 à 10 ans au maximum selon les dispositifs. L'effet contraceptif est immédiatement réversible après le retrait du dispositif.

Ces DIU sont remboursables par l'Assurance maladie. [6]

Surface de cuivre	Taille	Nom commercial ^{B,9}
375 mm ²	standard	GYNELLE 375
	standard / SL short	MONA LISA Cu 375
	standard / short	MULTI LOAD Cu 375
	standard	ANCORA 375 Cu
380 mm ²	standard	MONA LISA CuT 380A QL
	standard	MONA LISA NT Cu380A
	standard / short	NT 380
	standard / short	TT 380
	standard / short	UT 380
	mini / normal / maxi	NOVAPLUS T380
	standard	COPPER T380A
	standard	SUGANT 380A Cu

Tableau 7. DIU au cuivre commercialisés en France (source : Haute Autorité de Santé) [6]

Mécanisme d'action :

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

Indication :

« Contraception intra-utérine ».

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

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

Contre-indications :

Les contre-indications absolues à la pose d'un DIU au cuivre sont définies par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :

- grossesse suspectée ou avérée ;
- maladie inflammatoire locale (maladie inflammatoire pelvienne en cours, cervicite purulente en cours, ou infection à chlamydia ou gonococcie en cours, tuberculose génito-urinaire avérée)
- infection puerpérale en post-partum ;
- en post-abortum : immédiatement après un avortement septique ;
- saignements vaginaux inexplicables (suspicion de pathologie grave) ;
- maladie trophoblastique gestationnelle maligne ;
- cancer du col utérin ou cancer de l'endomètre ;
- déformation de la cavité utérine (congénitale ou acquise) empêchant l'insertion du DIU
- hypersensibilité au cuivre ou à l'un des composants du dispositif.

Il n'est pas recommandé de poser un DIU :

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

Principaux effets indésirables :

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

Conditions d'utilisation et de suivi :

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

La pose est également précédée d'un examen gynécologique afin d'estimer la taille, la forme et la position de l'utérus ; une hystérométrie peut être réalisée afin d'évaluer la hauteur de l'utérus.

Il est nécessaire de réaliser l'insertion en respectant des conditions d'hygiène rigoureuses. La pose du DIU peut être réalisée à tout moment du cycle, mais il est recommandé d'effectuer l'insertion en 1^{ère} partie de cycle afin d'éviter d'insérer un DIU chez une femme qui pourrait être

enceinte. L'administration d'antalgiques avant la pose peut être proposée, notamment chez une femme nullipare dans la mesure où le risque de douleur est décrit comme plus élevé que chez la femme multipare.

Les consultations de suivi gynécologique sont programmées 1 à 3 mois après la pose puis 1 fois par an, indépendamment d'une demande particulière de la femme.

L'objectif de la 1^{ère} consultation de suivi est de s'assurer que le DIU est bien toléré, qu'il n'a pas été expulsé, et que sa pose n'a pas provoqué d'inflammation pelvienne.

- DIU au lévonorgestrel

Deux DIU au lévonorgestrel sont actuellement disponibles en France, MIRENA® et JAYDESS®, ils sont remboursables par l'Assurance maladie.

Ces dispositifs se présentent sous la même forme (en T) que les DIU en cuivre, mais sont composés exclusivement de polyéthylène et de sulfate de baryum. Ils sont insérés dans la cavité utérine et diffusent une hormone progestative en continu. Ces deux DIU progestatifs se distinguent par leur dosage en lévonorgestrel : MIRENA®, au dosage de 52 mg (AMM en 1995), et JAYDESS®, au dosage de 13,5 mg (AMM en 2014). La libération journalière de lévonorgestrel diminue progressivement au cours du temps : entre 20 et 10 µg/jour pour le MIRENA® et entre 14 et 5 µg/jour pour le JAYDESS®.

Le lévonorgestrel est un progestatif de type estrane ; c'est plus spécifiquement un gonane dérivé de la testostérone. Il présente comme particularité, au sein des progestatifs, des effets androgéniques plus marqués et une plus faible activité antiminéralocorticoïde. [6]

DCI	Dosage	Spécialité ²
Lévonorgestrel	52,00 mg (20 microgrammes/24 heures)	MIRENA (remboursable)
Lévonorgestrel	13,5 mg	JAYDESS (remboursable)

Tableau 8. DIU au lévonorgestrel commercialisés en France (source : Haute Autorité de Santé) [6]

Mécanisme d'action :

Il repose principalement sur les modifications suivantes :

- épaississement de la glaire cervicale prévenant le passage cervical des spermatozoïdes par effet progestatif ;

- effet mécanique et hormonal local du DIU sur l'endomètre et prévention de la prolifération de l'endomètre pouvant constituer un terrain hostile aux nombreux phénomènes qui interviennent dans le mécanisme de reproduction.
- Pour le MIRENA®, au-delà de l'action contraceptive, cet effet est également intéressant dans le traitement de certains troubles menstruels.

Indication :

MIRENA® : « Contraception intra-utérine » et « Ménorragies fonctionnelles ».

JAYDESS® : « Contraception pour une durée maximale de « 3 ans ».

MIRENA® est prescrit pour une durée maximale de 5 ans alors que JAYDESS® est prescrit pour une durée maximale de 3 ans.

Contre-indications :

- grossesse suspectée ou avérée
- maladie inflammatoire pelvienne, en cours, récente ou récidivante (pelvipéritonite, endométrite, salpingite) ou affections associées à un risque accru d'infections pelviennes ; infection génitale basse (cervicite, vaginite,...) ;
- endométrite du post-partum ;
- dysplasie cervicale ;
- antécédent d'avortement septique au cours des 3 derniers mois ;
- état médical associé à une sensibilité accrue aux infections ;
- saignements vaginaux anormaux d'étiologie inconnue ;
- anomalies congénitales ou acquises de l'utérus notamment les fibromyomes susceptibles de perturber la pose ou le maintien en place du dispositif intra-utérin (s'ils déforment la cavité utérine) ;
- cancers : affection maligne du col ou du corps utérin ; tumeurs sensibles aux progestatifs, par exemple, cancer du sein ; affections hépatiques aiguës ou tumeur hépatique ;
- hypersensibilité au lévonorgestrel ou à l'un des composants du dispositif.

Principaux effets indésirables :

Le retrait du DIU au lévonorgestrel devra être envisagé :

- en cas de survenue ou aggravation de migraine, migraine ophtalmique avec perte de vision asymétrique, ou autre symptôme évoquant une ischémie cérébrale transitoire ;
- en cas de survenue ou de récurrence : de céphalée exceptionnellement sévère, d'ictère, d'augmentation importante de la pression artérielle, de suspicion ou de diagnostic d'une tumeur sensible aux progestatifs (y compris cancer du sein), de pathologie artérielle

sévère telle qu'un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde, d'une infection génitale haute, d'évènement thromboembolique veineux aigu.

Conditions d'utilisation et de suivi :

Les conditions d'utilisation et de suivi des DIU progestatifs sont proches de celles des DIU au cuivre.

Après une grossesse, il est nécessaire d'attendre l'involution complète de l'utérus avant la pose d'un DIU ; le délai actuellement conseillé dans les RCP est d'au minimum 6 semaines après l'accouchement (12 semaines si l'involution est significativement retardée), alors que le délai indiqué pour les DIU au cuivre est de 4 semaines.

c) Autres méthodes contraceptives

Parmi les autres méthodes contraceptives, nous retrouvons le préservatif masculin, par ailleurs la seule méthode contraceptive qui ait fait la preuve de son efficacité dans la prévention des IST. D'autres peuvent être cités comme les préservatifs féminins, les spermicides, le diaphragme avec spermicide, la cape cervicale ou encore les méthodes dites naturelles : méthode d'ovulation, des deux jours, des jours fixes, le retrait.

Enfin, la stérilisation féminine (occlusion des trompes de Fallope) ou masculine (occlusion des canaux déférents) est indiquée chez les personnes majeures souhaitant un moyen de contraception irréversible.

La stérilisation féminine peut aussi être préconisée lorsque toute grossesse est contre-indiquée. Les méthodes de stérilisation sont encadrées sur le plan règlementaire. En particulier, elles ne peuvent être pratiquées qu'à l'issue d'un délai de réflexion de quatre mois après la première consultation médicale et après confirmation écrite par la personne concernée de sa volonté de subir une intervention à visée définitive. Ces méthodes font partie des méthodes les plus efficaces selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). [6]

d) Stratégie thérapeutique et recommandations

Le choix de la méthode contraceptive doit, comme pour tous médicaments ou produits de santé, prendre en compte la balance bénéfice/risque. Ainsi, le choix sera guidé par l'efficacité des différents contraceptifs et leurs éventuels effets indésirables et contre-indications. Cependant, dans le cas des contraceptifs, le profil de la patiente, sa situation clinique et personnelle ainsi que ses préférences seront tout aussi importants à prendre en compte. Le large choix parmi les

méthodes contraceptives permet à chaque femme de trouver la solution la plus adaptée. Enfin, le prix et le remboursement par l'Assurance maladie entreront dans les critères de choix.

- Efficacité

L'efficacité des différents contraceptifs et méthodes contraceptives est appréciée par l'indice de Pearl : cet indice théorique est égal au nombre de grossesses "accidentelles" pour 100 femmes sur un an d'utilisation optimale de la méthode. Plus l'indice de Pearl est proche de zéro, plus la méthode contraceptive est efficace. L'indice de Pearl mesure une efficacité théorique, indiquée dans les essais cliniques ; cette mesure est à comparer à l'efficacité pratique, dans la population générale et dans l'emploi courant. [6]

Selon l'OMS, une contraception est considérée comme très efficace si l'indice de Pearl est inférieur à un. Selon cette définition, la contraception hormonale (progestative ou estroprogestative), la contraception intra-utérine et la stérilisation (masculine et féminine) sont les moyens les plus efficaces pour éviter les grossesses non désirées (Tableau 9). Les autres moyens (préservatif, spermicide, diaphragme avec spermicide, cape cervicale) et les méthodes dites « naturelles » (méthodes d'ovulation, des deux jours, des jours fixes, retrait, *etc.*) sont moins efficaces. Parmi ceux-ci, le préservatif masculin a le taux de grossesses non désirées le plus bas malgré son risque élevé d'échec dans son emploi courant (Tableau 9).

Efficacité des méthodes contraceptives selon l'OMS 2011 (1)

Méthode de planification familiale	Taux de grossesses de la première année		Taux de grossesses sur 12 mois
	Utilisation correcte et régulière	Telle qu'utilisée couramment	Telle qu'utilisée couramment
Implants	0,05	0,05	
Vasectomie	0,1	0,15	
DIU au lévonorgestrel	0,2	0,2	
Stérilisation féminine	0,5	0,5	
DIU au cuivre	0,6	0,8	2
MAMA (pendant 6 mois)	0,9	2	
Injectables mensuels	0,05	3	
Injectables progestatifs	0,3	3	2
Contraceptifs oraux combinés	0,3	8	7
Pilules progestatives	0,3	8	
Patch combiné	0,3	8	
Anneau vaginal combiné	0,3	8	
Préservatifs masculins	2	15	10
Méthode d'ovulation	3		
Méthodes des Deux Jours	4		
Méthode des Jours Fixes	5		
Diaphragmes avec spermicides	6	16	
Préservatifs féminins	5	21	
Autres méthodes de connaissance de la fécondité		25	24
Retrait	4	27	21
Spermicides	18	29	
Capots cervicaux	26*, 9**	32*, 16**	
Pas de méthode	85	85	85

* Taux de grossesses pour les femmes qui ont accouché.

** Taux de grossesses pour les femmes qui n'ont jamais accouché.

Clé :

0 - 0,9	1 - 9	10 - 25	26 - 32
Très efficace	Efficace	Modérément efficace	Moins efficace

Tableau 9. Efficacité des méthodes contraceptives selon l'OMS. (source : Haute Autorité de Santé)[6]

Tous les COEP ont une efficacité globalement comparable, leur indice de Pearl se situe entre 0 et 0,7. L'efficacité des COEP peut néanmoins diminuer en cas d'oubli de prise, de vomissements ou de diarrhées sévères, ou lorsque certains traitements leur sont associés (interactions médicamenteuses avec les inducteurs enzymatiques notamment).

L'indice de Pearl du dispositif transdermique EVRA® est compris entre 0,72 et 0,90 ; son efficacité peut être compromise en cas de décollement complet ou partiel du patch et chez les femmes de 90 kg et plus.

L'efficacité de l'anneau vaginal NUVARING® est similaire, l'indice de Pearl étant compris entre 0,64 et 0,96.

L'efficacité des contraceptifs oraux progestatifs CERAZETTE® et MICROVAL® peut également diminuer en cas d'oubli de comprimés, troubles digestifs ou en cas d'association avec certains traitements. L'Indice de Pearl de CERAZETTE® et de ses génériques est de 0,4, celui de MICROVAL® est d'environ 1. La tolérance à l'oubli pour CERAZETTE® est de 12 heures, comme pour un COEP micro-dosé. La tolérance à l'oubli pour MICROVAL® est de 3 heures.

L'indice de Pearl de l'implant progestatif NEXPLANON® est de 0 ; cependant aucune méthode contraceptive ne peut être comme efficace à 100 %. La pose et le retrait doivent être effectués par un professionnel de santé.

Le progestatif injectable DEPO PROVERA® est très efficace avec un indice de Pearl de 0,3 mais son utilisation est restreinte.

Concernant les DIU au cuivre, l'indice de Pearl est inférieur à 1. Il est de 0,6 en utilisation correcte et régulière et passe à 0,8 en emploi courant.

Enfin concernant les DIU au lévonorgestrel, l'indice de Pearl du MIRENA® est de 0,2 et le taux d'échec cumulatif est de 0,7 % à 5 ans. Quant au JAYDESS®, l'indice de Pearl à 1 an est de 0,41 et de 0,33 à 3 ans. Le taux d'échec cumulatif est d'environ 0,9 % à 3 ans.

Il n'y a pas de différence significative d'efficacité contraceptive entre les DIU au cuivre de surface supérieure à 250 mm² et les DIU au lévonorgestrel. [6]

- Sécurité d'utilisation

Le risque thromboembolique est déterminant dans le choix de la méthode contraceptive. Un interrogatoire devra être mené avant toute primo-prescription d'un contraceptif afin de rechercher des facteurs de risques ainsi que d'éventuels antécédents personnels ou familiaux (thrombophilie ou antécédent personnel ou familial de 1^{er} degré de thrombose veineuse avant 60 ans, obésité, hypertension artérielle, tabagisme, migraine avec aura, pathologie cardiovasculaire, dyslipidémie, diabète compliqué). Un bilan biologique et un examen clinique seront également réalisés.

Les contraceptions progestatives et les DIU seront à privilégier en cas d'antécédent de thrombose. Cependant, par précaution, elles sont contre-indiquées en cas de thrombose en cours (en dehors du DIU au cuivre). [6]

- Recommandations

En l'absence de facteurs de risques cardiovasculaires et de contre-indications, les contraceptifs pouvant être prescrits en 1^{ère} intention sont :

- les COEP de 1^{ère} et 2^{ème} générations (moins dosés en éthinyloestradiol)
- les progestatifs oraux ou implant progestatif
- les DIU au cuivre (Figure 4) [6, 7]

Les DIU au cuivre sont une méthode contraceptive très efficace, de longue durée d'action et pour laquelle aucun risque de cancer ni de risque cardiovasculaire n'est établi. Le recours à cette méthode permet de s'exonérer des contraintes liées à l'observance de la prise. [7]

Les DIU au lévonorgestrel sont indiqués en deuxième intention, après les stérilets au cuivre. Ils peuvent être utilisés en cas d'antécédent de thrombose. Cependant, ils sont contre-indiqués en cas de thrombose en cours. [7]

Concernant les femmes à risque cardiovasculaire, la HAS a réalisé un outil à destination des professionnels de santé pour les aider à proposer la contraception la plus adaptée à leurs patientes selon leurs facteurs de risques (tabac, obésité, hypertension artérielle, valvulopathies...). [8]

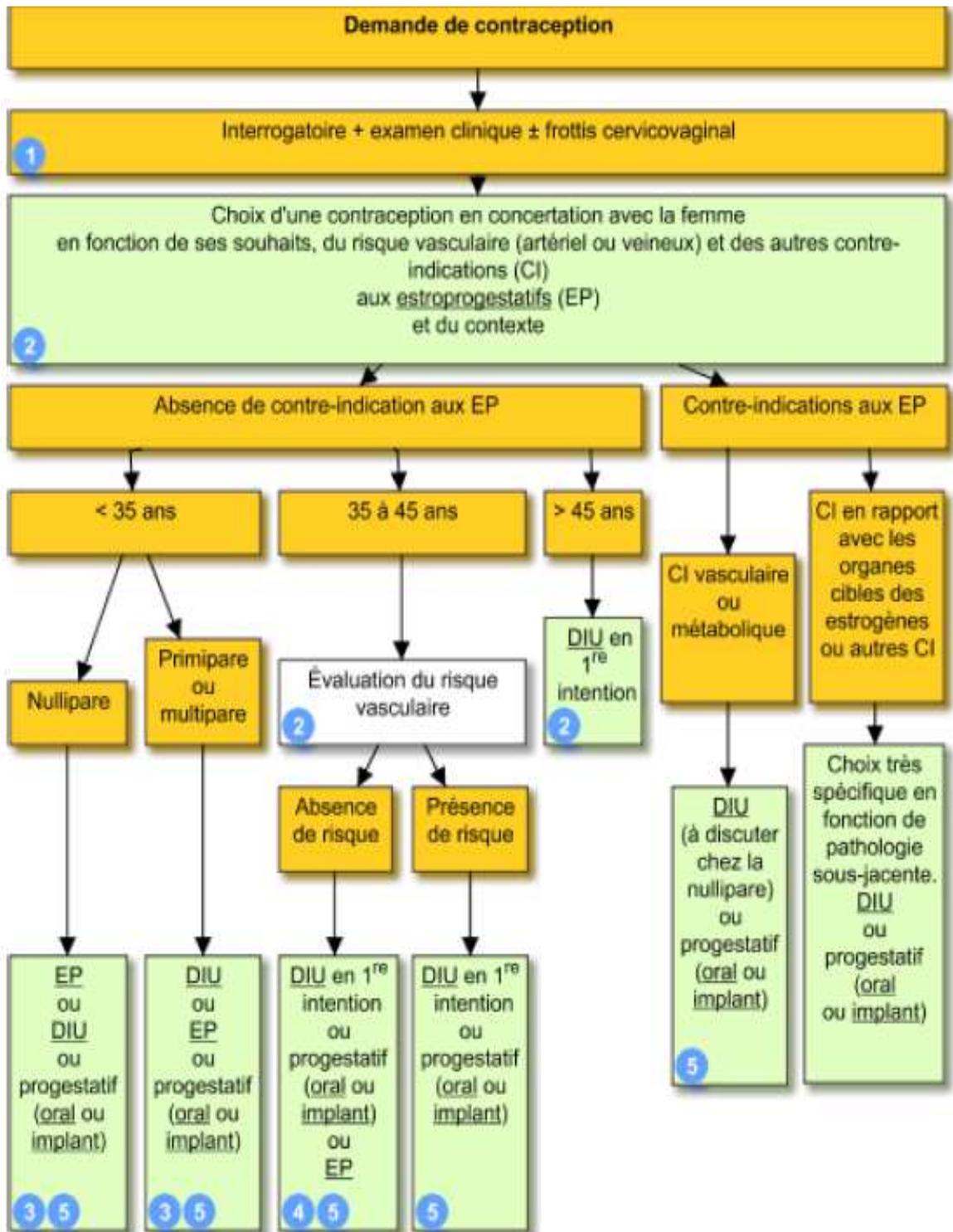


Figure 4. Recommandations pour le choix d'une contraception (source : Vidal Recos) [7]

- Aides et outils pour les usagers

Des sites comme choisirscontraception.fr proposent des outils, notamment un tableau comparatif, permettant aux femmes de connaître tous les moyens de contraception à leur disposition et de les trier selon leurs critères : efficacité, absence d'hormones, fréquence de prise, absence de pose par un professionnel de santé, prix, protection contre les infections sexuellement transmissibles, absence de manipulation pendant le rapport *etc.* (Figure 5). [9]

LES DIFFÉRENTES MÉTHODES CONTRACEPTIVES

LA MÉTHODE	PRIX ¹	COMMENT L'OBTENIR ?
 <p>DIU (Dispositif Intra-Utérin) Il en existe deux types : au cuivre ou lévonorgestrel. Le DIU (auparavant appelé « stérilet ») est placé dans l'utérus par un médecin ou une sage-femme. La pose dure quelques minutes. Il peut être enlevé par le médecin ou la sage-femme dès que la femme le désire. Il est efficace de 4 à 10 ans, selon le modèle. Il a une longue durée d'action et permet d'avoir l'esprit tranquille.</p>	<p>DIU au cuivre : 30,50 €. DIU hormonal : entre 101,13 et 111,87 €. Remboursé à 65 %. Gratuit : • pour les mineures : en pharmacie² et sans condition d'âge dans les CPEF³ ; • pour les non-assurées sociales : dans les CPEF³.</p>	<p>Prescrit, posé et retiré par un médecin ou une sage-femme. Délivré sur ordonnance en pharmacie.</p>
 <p>PILULE CONTRACEPTIVE Un comprimé à prendre quotidiennement et à heure régulière pendant 21 jours ou 28 jours, selon le type de pilule. Il en existe deux types : les pilules combinées œstroprogestatives qui contiennent deux hormones et les pilules progestatives qui n'en contiennent qu'une. Les pilules œstroprogestatives sont classées selon la génération du progestatif. Le type de génération privilégié sera envisagé avec le professionnel de santé consulté.</p>	<p>De 1,28 à 1,60 €/mois pour les pilules remboursées à 65 % (c'est-à-dire les pilules de 1^{re} et 2^e générations). Les autres sont à tarification libre. Gratuites : • pour les mineures : en pharmacie² et sans condition d'âge dans les CPEF³ ; • pour les non-assurées sociales : dans les CPEF³.</p>	<p>Prescrite par un médecin ou une sage-femme. Elle peut être renouvelée par une infirmière pour 6 mois maximum. Délivrée sur ordonnance en pharmacie. Le pharmacien peut renouveler la délivrance pour 6 mois maximum.</p>
 <p>PATCH CONTRACEPTIF Un patch à coller soi-même sur la peau une fois par semaine et à renouveler chaque semaine, pendant 3 semaines. Durant la 4^e semaine, on ne met pas de patch, mais on est tout de même protégé. L'arrêt provoque l'apparition des règles. Le patch est une méthode œstroprogestative car il contient deux types d'hormones : un œstroprogestatif et un progestatif. Son opportunité sera envisagée avec le professionnel de santé consulté.</p>	<p>Environ 13 €/mois. Non remboursé.</p>	<p>Prescrit par un médecin ou une sage-femme. Délivré sur ordonnance en pharmacie.</p>
 <p>IMPLANT CONTRACEPTIF Un bâtonnet cylindrique de 4 cm de long et de 2 mm de large inséré sous la peau du bras, sous anesthésie locale. La pose dure quelques minutes. Il peut être retiré par un médecin ou une sage-femme dès que la femme le désire. L'implant peut être laissé en place pendant 3 ans. L'implant est une méthode contraceptive hormonale.</p>	<p>105,32 €. Remboursé à 65 %. Gratuit : • pour les mineures : en pharmacie² et sans condition d'âge dans les CPEF³ ; • pour les non-assurées sociales : dans les CPEF³.</p>	<p>Prescrit, posé et retiré par un médecin ou une sage-femme. Délivré sur ordonnance en pharmacie.</p>

¹ Prix publics indicatifs pratiqués en métropole en 2016. ² Pour les mineures d'au moins 15 ans assurées sociales ou ayants droit. ³ Centres de planification et d'éducation familiale.

LA MÉTHODE	PRIX ¹	COMMENT L'OBTENIR ?
 <p>ANNEAU VAGINAL Un anneau souple à placer soi-même dans le vagin, simplement, comme un tampon. On le laisse en place pendant 3 semaines. Au début de la 4^e semaine, on enlève l'anneau soi-même, ce qui provoque l'apparition des règles. On est protégé même pendant la période d'arrêt. Il permet de bénéficier d'une contraception efficace sans y penser pendant 3 semaines. L'anneau vaginal est une méthode œstroprogestative car il contient deux types d'hormones : un œstroprogestatif et un progestatif. Son opportunité sera envisagée avec le professionnel de santé consulté.</p>	<p>Environ 16 €/mois. Non remboursé.</p>	<p>Prescrit par un médecin ou une sage-femme. Délivré sur ordonnance en pharmacie.</p>
 <p>DIAPHRAGME ET CAPE CERVICALE Le diaphragme est une coupelle en silicone que l'on place soi-même dans le vagin. Il s'utilise associé à un produit spermicide. Cela empêche le passage des spermatozoïdes. La cape est un dôme très fin, en silicone, qui vient recouvrir le col de l'utérus. Le diaphragme ou la cape cervicale peut être posé(e) au moment du rapport sexuel, mais aussi plusieurs heures avant. Il est important de le/la garder pendant 8 heures après le rapport. Il/elle est réutilisable.</p>	<p>Environ 61 €. Diaphragme remboursé sur la base de 3,14 €. Cape cervicale non remboursée.</p>	<p>Prescrits par un médecin ou une sage-femme qui vous apprend à le/la poser. Délivrés sur ordonnance en pharmacie. Le diaphragme peut être obtenu dans les CPEF². Les spermicides qui accompagnent l'utilisation du diaphragme s'achètent en pharmacie sans ordonnance.</p>
 <p>PRÉSERVATIF MASCULIN En latex ou en polyuréthane, il se déroule sur le pénis en érection avant la pénétration et retient le sperme. Avant la fin de l'érection, il faut se retirer en retenant le préservatif à la base du pénis, puis faire un nœud et le jeter à la poubelle. Le préservatif doit être changé à chaque rapport sexuel. Un gel lubrifiant peut être associé à l'utilisation du préservatif. Avec le préservatif féminin, c'est le seul moyen de contraception qui protège également du VIH et de la plupart des autres infections sexuellement transmissibles (IST).</p>	<p>À partir de 54 cts le préservatif. Non remboursé. Gratuit dans les CPEF² et les CeGIDD³.</p>	<p>Sans ordonnance en pharmacie, en grande surface, distributeurs automatiques et sur Internet.</p>
 <p>PRÉSERVATIF FÉMININ Gaine en nitrile ou en polyuréthane munie d'un anneau souple aux deux extrémités qui se place dans le vagin. Il peut être mis en place plusieurs heures avant le rapport sexuel. Le préservatif doit être changé à chaque rapport sexuel. Avec le préservatif masculin, c'est le seul moyen de contraception qui protège du VIH et de la plupart des autres infections sexuellement transmissibles (IST).</p>	<p>Environ 8,30 € la boîte de 3 préservatifs. Non remboursé. Gratuit dans les CPEF² et les CeGIDD³.</p>	<p>Sans ordonnance en pharmacie et sur Internet.</p>

¹ Prix publics indicatifs pratiqués en métropole en 2016.

² Centres de planification et d'éducation familiale.

³ Centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic du VIH, des hépatites virales et autres IST.

LA MÉTHODE	PRIX ¹	COMMENT L'OBTENIR ?
 <p>SPERMICIDES Les spermicides se présentent sous forme de gel et d'ovule qui se placent dans le vagin quelques minutes avant chaque rapport et détruisent les spermatozoïdes. Une contraception de dépannage.</p>	<p>Environ 5 à 20 € selon le type, pour plusieurs doses. Non remboursés.</p>	<p>Sans ordonnance en pharmacie.</p>
 <p>PROGESTATIFS INJECTABLES Un progestatif de synthèse (médroxyprogestérone) est injecté par piqûre intramusculaire tous les trois mois. Pendant 12 semaines, le produit assure une contraception constante. Les injections doivent être faites à intervalles réguliers par un médecin, une infirmière ou une sage-femme. Les progestatifs injectables sont une méthode contraceptive hormonale.</p>	<p>Chaque dose coûte 3,4 €. Remboursés à 65 %.</p>	<p>Sur ordonnance en pharmacie.</p>
 <p>LES MÉTHODES DE STÉRILISATION À VISÉE CONTRACEPTIVE Ces méthodes peuvent être envisagées chez des personnes majeures, hommes ou femmes. Elles provoquent une stérilité considérée comme définitive. L'intervention doit résulter d'une décision personnelle et se déroule dans un établissement de santé. Pour plus d'information, consultez le site www.cholsrsc contraception.fr ou www.sante.gouv.fr rubrique « Contraception » (voir le livret d'information <i>Stérilisation à visée contraceptive</i>).</p>	<p>Remboursées à 80 %.</p>	<p>L'intervention ne peut être réalisée : <ul style="list-style-type: none"> • qu'après une première consultation médicale d'information ; • à l'issue d'un délai de réflexion de 4 mois après cette première consultation ; • et après confirmation écrite par la personne concernée de sa volonté de subir une intervention. </p>

¹ Prix publics indicatifs pratiqués en métropole en 2016.

Certaines méthodes peuvent présenter des contre-indications médicales qui seront évoquées par le professionnel de santé consulté.



Il existe aussi plusieurs méthodes « naturelles » de contraception telles que le retrait ou l'abstinence périodique (méthodes Ogino, Billings et méthode des températures). Contraignantes, ces méthodes sont peu fiables.

Quelle que soit la méthode que vous choisissez, n'oubliez pas que le préservatif (masculin ou féminin) est le seul contraceptif qui protège du VIH et de la plupart des autres IST. Il peut également être associé à un autre mode de contraception : c'est ce qu'on appelle la « double protection ».

Figure 5. Les différentes méthodes contraceptives : tableau récapitulatif destiné aux femmes. (source : choisir sa contraception) [9]

Partie II: Pharmacovigilance, la notification spontanée et le portail de signalement

1) Pharmacovigilance

L'OMS définit la pharmacovigilance comme la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables ou tout autre problème lié à l'utilisation d'un médicament. [10]

Règlementairement, la pharmacovigilance est régie par l'article R.5121-150 du Code de la Santé Publique (CSP) qui stipule que « la pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés à l'article L.5121-1 ». [11]

Cette activité s'exerce notamment pour les médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), ainsi que pour les médicaments bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

La pharmacovigilance est basée sur la notification spontanée des effets indésirables des médicaments. Tous les événements, dès qu'un lien avec un médicament est suspecté, sans nécessairement qu'il soit certain, peuvent être déclarés aux autorités compétentes. L'ensemble des acteurs impliqués dans le système de pharmacovigilance sont mentionnés aux articles R.5121-161 et R.5121-162 du CSP : les professionnels de santé, les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), les entreprises ou organismes exploitant les médicaments ainsi que les patients et associations agréées de patients, coordonné par l'ANSM. [12,13] En France, les professionnels de santé ont l'obligation de déclarer les effets indésirables dont ils sont témoins. Les professionnels paramédicaux et, depuis 2011, les patients et associations de patients, peuvent également déclarer tout effet indésirable dont ils ont connaissance. [12,13]

La notification spontanée permet ensuite le développement de la détection de signaux de sécurité sur les bases de données de pharmacovigilance. Un signal de sécurité est défini comme « toute information mentionnant un risque, quelle qu'en soit la source, dont le caractère nouveau ou inhabituel, qualitatif et/ou quantitatif nécessite une investigation. » [14] Elle permet ainsi d'évaluer une possible association entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable en utilisant les analyses de disproportionnalité.

a) Organisation de la Pharmacovigilance

Au niveau national, le système de pharmacovigilance repose sur un réseau de 31 CRPV, répartis sur l'ensemble du territoire national afin de favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé et l'ensemble des déclarants dont les patients. Ils sont en charge, entre autres :

- du recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients,
- de l'enregistrement et l'évaluation de ces informations,
- de la mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques (PGR),
- de l'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies.

Ils sont également un soutien à l'ANSM pour :

- la prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public,
- la communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament,
- la participation à la politique de santé publique de lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse. [14, 15]

La pharmacovigilance s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne régie par des lois, décrets, directives, et les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPPV) publiées par arrêté. [14]

Le système de pharmacovigilance comprend, en plus de l'échelon régional des CRPV, un échelon national, l'ANSM. Plus largement, ce système s'intègre dans une organisation européenne de la pharmacovigilance et de l'évaluation du médicament avec l'agence européenne du médicament (*European Medicines Agency, EMA*) et au niveau international avec l'OMS. [14, 15]

Après analyse, chaque CRPV saisit ses déclarations d'effet(s) indésirable(s) dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) hébergée par l'ANSM. Les dossiers en cours, suivi nationaux et enquêtes, sont discutés tous les mois lors du comité technique de Pharmacovigilance qui se tient à l'ANSM. Ensuite, chaque cas est transmis à l'EMA (qui les transmettra ensuite à l'OMS). [14, 15]

Au niveau européen, l'EMA, par l'intermédiaire de la base de données européenne de pharmacovigilance « EudraVigilance », centralise toutes les déclarations de l'Union européenne, chaque États membres ayant pour rôle de recueillir, enregistrer, évaluer ses données de pharmacovigilance puis de les transmettre. [14, 15]

L'EMA reproduit l'organisation française : recueil et validation décentralisés au niveau de chaque état membre, évaluation et avis et/ou décision centralisés au niveau européen.

La législation européenne en matière de pharmacovigilance, adoptée par le parlement européen et la commission européenne en décembre 2010, vise à rationaliser le processus décisionnel de l'Union européenne (UE) sur les questions de sécurité des médicaments et à garantir l'application des mesures à tous les médicaments de l'ensemble des états membres de l'UE. [16]

Au sein de l'EMA, le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) est l'instance d'expertise scientifique spécialisée en pharmacovigilance, composée notamment de représentants de chacun des États membres.

Le PRAC évalue les risques liés à l'utilisation des médicaments ainsi que les mesures de suivi et de gestion de ces risques.

Il se réunit une fois par mois. Ses recommandations sont ensuite examinées par :

- le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) lorsqu'elles concernent des médicaments avec une AMM centralisée ou dans le cadre des procédures d'arbitrage européen,
- le Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments à usage humain (CMDh) lorsqu'elles concernent des médicaments avec une AMM nationale. [14, 15]

Le système européen permet une identification et un échange d'information rapide et efficace sur les questions de pharmacovigilance, une coopération dans l'évaluation des risques liés à l'utilisation des médicaments, la mise en place de mesures coordonnées pour répondre à un problème de pharmacovigilance et une information harmonisée sur les médicaments.

La base de données Eudravigilance a pour objectifs de développer les outils permettant le traitement et la transmission électronique d'observations individuelles de pharmacovigilance et d'améliorer la communication et faciliter la collaboration en pharmacovigilance entre les autorités compétentes. [14, 15] La base Eudravigilance inclut un système d'analyse des données avec un système de détection de signaux et de mesure de disproportionnalité. [17]

Les cas enregistrés au niveau européen sont ensuite transmis à l'OMS qui est en charge de la gestion de la base internationale de pharmacovigilance, localisée à l'Uppsala Monitoring Centre

(UMC), appelée VigiBase®. Cette base contient tous les *Individual Case Safety Reports* (ICSR) transmis par les agences de santé nationales, correspondant chacun à un cas de pharmacovigilance. Elle existe depuis 1968 et contenait à l'été 2017 plus de 15 millions d'ICSR transmis par 120 pays. [14, 15] La base internationale VigiBase® est également équipée d'un système de détection de signaux. [18]

Malgré les limites de la notification spontanée (en particulier la sous-notification), les données de pharmacovigilance sont une source importante pour la réalisation d'études évaluant la sécurité d'emploi des médicaments.

A l'échelle nationale, elles permettent la mise en évidence de problématiques liées à des pratiques de prescription ou d'utilisation spécifiques, mais aussi l'évaluation du profil de sécurité d'emploi du médicament en situation réelle de soins, sur une grande population.

A l'échelle Européenne mais aussi internationale, elles permettent l'évaluation de la sécurité d'emploi d'un médicament indépendamment des pratiques de traitement, des habitudes de vie et de l'accès aux soins propres à chaque pays.

Enfin, l'étude d'effets indésirables rares ou de médicaments utilisés peu fréquemment est possible dans ces bases de données contenant plusieurs centaines de milliers à plusieurs millions de déclarations d'effets indésirables. Elles sont également une source de choix pour la détection de signaux de sécurité, avec l'utilisation des méthodes de disproportionnalité.

b) *Champ d'application*

Tous les effets indésirables, graves ou non, attendus ou inattendus, avérés ou suspectés d'être dus à un médicament, peuvent faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance.

Un effet indésirable est défini comme une « réaction nocive et non voulue, suspectée d'être due à un médicament et survenant dans des conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament, y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement, et lors d'une exposition professionnelle ». [14]

Il est considéré comme grave s'il :

- entraîne le décès,
- engage le pronostic vital,
- entraîne une invalidité ou une incapacité importante ou durable,
- provoque ou prolonge une hospitalisation,
- se manifeste par une anomalie ou une malformation congénitale,
- tout effet indésirable jugé grave par un professionnel de santé.

Enfin, un effet indésirable est qualifié d'inattendu lorsque « la nature, la sévérité, ou l'évolution de l'effet ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit » [14].

Règlementairement, la pharmacovigilance s'exerce sur les médicaments et produits à finalité sanitaire à usage humain suivants :

« - spécialité pharmaceutique : tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale, y compris les médicaments génériques ;

- préparation magistrale : tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé ;

- préparation hospitalière : tout médicament, à l'exception des produits de thérapie génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée [...] ;

- préparation officinale : tout médicament préparé en pharmacie selon les indications de la pharmacopée et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie ;

- médicament immunologique : médicament consistant en un allergène [...] ou un vaccin, toxine ou sérum [...] ;

- médicament radiopharmaceutique : tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales ;

- générateur : tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique ;

- trousse : toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final ;

- précurseur : tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration ;

- médicament homéopathique : tout médicament obtenu à partir de produits, substances ou compositions appelés souches homéopathiques [...] ;

- préparation de thérapie génique : tout médicament [...] servant à transférer du matériel génétique et ne consistant pas en des cellules d'origine humaine ou animale ; - - - préparation de

thérapie cellulaire xénogénique : tout médicament [...] consistant en des cellules d'origine animale et leurs dérivés utilisés à des fins thérapeutiques, y compris les cellules servant à transférer du matériel génétique, quel que soit leur niveau de transformation ;

- médicament biologique : tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite [...] ;

- médicament à base de plantes : tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes [...];
- médicament de thérapie innovante : tout médicament défini à l'article 2 du règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil, du 13 novembre 2007, concernant les médicaments de thérapie innovante [...];
- médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement : [...], fabriqué en France selon des normes de qualité spécifiques et utilisé dans un hôpital en France, sous la responsabilité d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé ;
- médicament dérivé du sang : médicament préparé industriellement à partir du sang ou de ses composants. [...];
- produit diététique qui renferme dans sa composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuves ;
- produit présenté comme supprimant l'envie de fumer ou réduisant l'accoutumance au tabac [...]. » [14]

D'autres vigilances existent, afin d'exercer la même surveillance sur les autres produits de santé et autres produits à usage humain. Au total, l'ANSM a en charge huit vigilances, toutes définies dans le code de la santé publique :

- la pharmacovigilance (pour les médicaments à usage humain et les matières premières à usage pharmaceutique),
- la pharmacodépendance ou addictovigilance pour les substances psychoactives dont les stupéfiants et les psychotropes,
- l'hémovigilance pour l'ensemble de la chaîne transfusionnelle du prélèvement, du donneur au suivi post-transfusionnel du receveur de produits sanguins labiles,
- la matériovigilance pour les dispositifs médicaux et les produits thérapeutiques annexes,
- la réactovigilance pour les dispositifs de diagnostic *in vitro*,
- la biovigilance pour l'ensemble de la chaîne de greffe du prélèvement du donneur au suivi post-greffe du receveur d'organes, de tissus, de cellules d'origine humaine excepté le sang et les gamètes, et pour les produits thérapeutiques annexes,
- la cosmétovigilance pour les produits cosmétiques,
- la vigilance des produits de tatouages. [15]

Toutes les vigilances n'ont pas été créées au même moment : leurs stades de développement diffèrent, aussi bien au niveau national qu'au niveau européen.

Elles concourent toutes au même objectif : assurer la sécurité du produit pour renforcer la sécurité des patients, donneurs ou utilisateurs. Selon les vigilances, les échanges sont plus ou moins systématisés et organisés avec les autres Etats membres. Des obligations réglementaires d'échanges d'informations existent pour la pharmacovigilance, l'hémovigilance, la réactovigilance, la pharmacodépendance et la matériovigilance. [15]

c) Rôle des différents acteurs

Rôle de l'ANSM

L'ANSM est l'autorité nationale compétente en matière de pharmacovigilance, elle veille à la sécurité d'emploi des médicaments, contribue à leur bon usage, assure la mise en œuvre et coordonne le système national de pharmacovigilance. [14, 15]

Les rôles de l'ANSM consistent notamment à :

- Évaluer toutes les déclarations d'effets indésirables qui lui parviennent
- Informer les professionnels de santé des procédures et des recommandations établies
- Coordonner l'activité des CRPV
- Mettre en place des groupes de réflexion scientifique et méthodologique
- Mettre en place la réalisation d'études ou de travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments
- Mettre en place des mesures correctives ou préventives [14, 15]

Réglementairement, elle doit transmettre à EudraVigilance :

- dans un délai de 15 jours, à compter de sa réception : tout effet indésirable grave suspecté d'être dû à un médicament ;
- dans un délai 90 jours, à compter de sa réception : tout effet indésirable non grave suspecté d'être dû à un médicament. [14, 15]

Rôle des centres régionaux de pharmacovigilance

L'ANSM s'appuie sur les CRPV qui ont pour mission générale de surveiller, d'évaluer et de prévenir les risques médicamenteux potentiels ou avérés et de promouvoir le bon usage du médicament. Leurs rôles consistent notamment :

- au recueil, à l'analyse et à la transmission des effets indésirables à l'ANSM
- en une mission d'expertise au sein du système national de pharmacovigilance en conduisant les enquêtes de pharmacovigilance et/ou en assurant une évaluation de dossiers (demande d'AMM, demande de modification de l'information...)

- en une mission d'information en matière de pharmacovigilance, notamment en renseignant les professionnels de santé et en participant à leur formation et en faisant remonter les informations portées à leur connaissance au niveau de l'ANSM (usage abusif, mésusage, produit défectueux...) [14, 15]

Rôle des professionnels de santé

La pharmacovigilance repose sur le signalement par les professionnels de santé, dès qu'ils en sont témoins, des effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament.

Les professionnels de santé ont un rôle clé dans le système de pharmacovigilance, et notamment dans la notification des effets indésirables, car ils prescrivent, administrent, délivrent les médicaments et assurent le suivi médical des patients. [14, 15]

Rôle des entreprises du médicament

Les entreprises exploitant un médicament ou produit à usage humain ont l'obligation de mettre en place un service de pharmacovigilance, placé sous la responsabilité d'une personne qualifiée. Le responsable doit veiller au respect des obligations de déclaration de pharmacovigilance auprès de l'ANSM. [14, 15]

Rôle des patients et des associations de patients

L'ouverture du système national de pharmacovigilance aux patients est le résultat de plusieurs expérimentations menées par l'ANSM depuis une dizaine d'années en collaboration avec les associations, et fait suite à plusieurs scandales sanitaires, en particulier celui du Mediator®. Elle vise à offrir une plus grande transparence au système de pharmacovigilance en étendant la base de recueil des effets indésirables pour permettre de détecter des signaux de sécurité complémentaires.

Les patients et associations de patients peuvent donc déclarer directement un effet indésirable lié à un médicament, sans passer par un professionnel de santé. De plus, les associations de patients peuvent participer aux PGR ou sont représentées au PRAC. [14, 15]

d) Du signalement aux décisions sanitaires, du CRPV à l'ANSM

Les CRPV : Analyse et détermination de l'imputabilité du médicament

Au sein des CRPV, les cas réceptionnés sont analysés d'un point de vue pharmacologique et médical. L'analyse vise entre autres à déterminer l'imputabilité du médicament dans la survenue du ou des effets indésirables. Une fois le signalement analysé et l'imputabilité déterminée, le cas est transmis à l'ANSM *via* l'enregistrement dans la BNPV. L'enregistrement contient de

nombreuses données relatives :

- au patient : âge, sexe, antécédents ;
- au cas : grave et type de gravité, déclarant, type de déclaration, imputabilité ;
- aux médicaments : médicaments suspectés (dit médicament suspect ou en interaction) et médicaments non suspectés dans la survenue de l'effet indésirable (dit médicament concomitant) avec leur date d'instauration et d'arrêt, codés selon la spécialité (ou le laboratoire pour les génériques), les indications, la posologie, la voie d'administration ;
- aux effets indésirables : effet(s) indésirable(s) codés selon la classification internationale (*Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA)), leur évolution ;
- à la description du cas : description du ou des effets indésirables, circonstances de survenue, conduite tenue, *etc.* (Annexe 1).

D'après les BPPV, l'imputabilité correspond à l'« estimation de la probabilité de relation entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. Il s'agit d'une analyse individuelle pour un cas donné, qui ne peut prétendre estimer le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu ou l'importance du risque induit par le médicament dans une population. » [14]

La méthode française officielle utilisée est celle définie par Bégau B. *et al.* en 1985. Elle combine l'imputabilité intrinsèque reposant sur des critères « chronologiques » et « sémiologiques » d'une part, et l'imputabilité extrinsèque basée sur des critères « bibliographiques » d'autre part. L'imputabilité intrinsèque repose sur sept critères répartis en deux groupes : 4 critères chronologiques et 3 sémiologiques. Elle est établie de manière indépendante pour chaque médicament pris par le patient. [19]

Les critères chronologiques concernent l'administration, l'arrêt et la réadministration du médicament.

Concernant l'administration, l'évaluation portera sur le délai entre l'administration du médicament et l'effet indésirable présumé ; il peut être « très suggestif », « compatible » ou « incompatible ».

Concernant l'arrêt, l'évaluation portera sur l'évolution de l'effet indésirable présumé après l'arrêt du médicament ; elle peut être « suggestive », « non concluante » ou « non suggestive ».

Enfin concernant la réadministration, elle peut être envisagée selon trois possibilités : « positive » si l'évènement récidive suite à la réadministration, « négative » si l'évènement ne récidive pas et « non faite » en absence de réadministration évaluable.

Selon ces critères et une première table de décision, un score chronologique peut être attribué avec quatre résultats possibles de C0 à C3 (C0 : chronologie incompatible, C1 : chronologie

douteuse, C2 : chronologie plausible et C3 : chronologie vraisemblable ; Figure 6). [19]

Réadministration	Délai de survenue						Incompatible
	Très suggestif			Compatible			
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
Evolution							
Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Non conduante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

Figure 6. Table de décision du score chronologique (source : Bégau B. *et al.*) [19]

Les critères sémiologiques concernent la sémiologie proprement dite, les facteurs favorisant éventuels, une autre explication non médicamenteuse possible et les résultats des examens complémentaires spécifiques.

Concernant la sémiologie proprement dite, elle peut être évocatrice du rôle du médicament ou alors d'autres éventualités peuvent l'expliquer.

Un facteur favorisant tel qu'une maladie sous-jacente ou la présence d'une interaction médicamenteuse peut augmenter l'imputabilité du médicament dont la toxicité se retrouve fortement majorée.

L'éventualité d'une autre explication non médicamenteuse doit être évaluée, elle est soit absente (après un bilan approprié) soit possible.

Enfin si un examen complémentaire spécifique et fiable en faveur du rôle du médicament existe (test allergologique en cas de réaction d'hypersensibilité par exemple), trois résultats sont possibles : « positif », « négatif » et « non disponible » si non effectué ou non existant.

Selon ces critères et une seconde table de décision, un score sémiologique est attribué avec trois résultats possibles de S1 à S3 (S1 : sémiologie douteuse, S2 : sémiologie plausible, S3 : sémiologie vraisemblable). Un score S0 n'est pas retenu dans la méthode car un médicament peut provoquer n'importe quel type d'effet surtout en cas d'erreur de fabrication ou de conditionnement (Figure 7). [19]

	Sémiologie					
	évocatrice d'un médicament ou facteurs favorisants			autres situations		
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Tests spécifiques						
Cause non médicamenteuse						
absente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
possible (ou non recherchée)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Figure 7. Table de décision du score sémiologique. (source : Bégau B. *et al.*) [19]

Les résultats des deux tables précédentes permettent avec une troisième table finale d'établir un score d'imputabilité intrinsèque de I0 à I4, allant de « Très vraisemblable » à « Paraissant exclue » (Figure 8). [19]

TABLEAU III. – Table de décision de l'imputabilité intrinsèque (I).

Cette imputabilité est établie par croisement des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S) obtenus à partir des tableaux I et II.

Chronologie	Sémiologie		
	S ₁	S ₂	S ₃
C ₀	I ₀	I ₀	I ₀
C ₁	I ₁	I ₁	I ₂
C ₂	I ₁	I ₂	I ₃
C ₃	I ₃	I ₃	I ₄

I₄ : imputabilité intrinsèque très vraisemblable; I₃ : vraisemblable; I₂ : plausible; I₁ : douteuse; I₀ : paraissant exclue.

Figure 8. Table de décision de l'imputabilité intrinsèque. (source : Bégau B. *et al.*) [19]

L'imputabilité extrinsèque repose sur une cotation des données bibliographiques concernant l'événement en tant qu'effet éventuel du médicament. Elle permet d'évaluer si l'effet est connu ou a déjà été rapporté et donc de qualifier le degré de nouveauté de l'effet indésirable au moment de sa constatation.

Quatre critères ont été définis :

-B3 : effet notoire, connu, du médicament, bien décrit dans la monographie du médicament ou dans des ouvrages de références (Vidal, *Meyler's Side Effects of Drugs* ou le *Martindale* par exemple).

-B2 : effet non notoire de ce médicament, rapporté quelques fois dans la littérature scientifique.

-B1 : effet non décrit dans les conditions de B2 et B3.

-B0 : effet apparaissant tout à fait nouveau et « jamais publié » après une recherche bibliographique exhaustive incluant les banques de données bibliographiques informatisées. [22]

En pratique, l'attribution des scores reste subjective et varie selon les habitudes et appréciations des CRPV. Ainsi, au CRPV de Bordeaux par exemple, les scores C0 et B0 ne sont quasiment jamais utilisés. En effet, pour le B0 notamment, il est jugé difficile de pouvoir attesté avoir effectué une recherche bibliographique « exhaustive ».

Au niveau international, l'OMS utilise une autre méthode pour déterminer l'imputabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet indésirable : the WHO-UMC system. Les critères prennent en compte les arguments pharmacologiques et cliniques du cas et des circonstances de survenue, ainsi que la qualité de la documentation de l'observation. Selon ces critères, l'imputabilité du médicament peut être « Certaine », « Probable », « Possible », « Improbable », « Non classifiée » (en attente de données supplémentaires) ou « Inclassifiable » ou « Indéterminable » lorsque le cas ne pourra être traité. [20]

L'ANSM : centralisation et traitement des données - mesures

L'ANSM recueille et centralise les informations relatives aux effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament émanant des CRPV par l'intermédiaire de la BNPV. Elle recueille et centralise également les informations relatives aux risques et utilisations susceptibles d'impacter la sécurité du médicament, et notamment celles relatives à l'utilisation non conforme au bon usage du médicament et aux erreurs médicamenteuses. Elle s'appuie également sur les informations émanant de l'EMA et des autres États membres, de ses partenaires institutionnels (Haute Autorité de Santé (HAS), l'Institut National du Cancer (INCA), les Agences Régionales de Santé (ARS)...) ou encore des sociétés savantes, revues de la littérature, etc... [14, 15]

L'ANSM a ensuite comme mission d'analyser l'ensemble de ces informations en vue de confirmer un signal de sécurité, d'identifier de nouveaux risques ou une évolution de risques existants mais aussi de déterminer leur incidence sur le rapport bénéfices/risques des médicaments. [14,

15]

Après analyse de ces données, l'ANSM peut :

- demander l'ouverture d'une enquête nationale : pour chaque enquête, un CRPV est en charge de l'évaluation et un autre en charge de la relecture du rapport d'expertise
- demander des informations aux industries (volume des ventes, pratiques de prescription et d'utilisation...) dans le cadre des PGR ou d'une enquête
- mettre en place des études de pharmaco-épidémiologie afin d'avoir une vision plus globale du profil de sécurité des produits de santé, utilisant notamment les données issues du Système national des données de santé (SNDS, anciennement SNIIRAM/PMSI).

En conséquence, l'ANSM examine et prend les mesures qui s'imposent en matière de santé publique afin de prévenir ou de réduire les risques concernant la sécurité d'emploi des médicaments. Différentes mesures peuvent être prises en ce sens par le Directeur général de l'ANSM :

- inscription sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée,
- modification de l'information contenue dans le RCP et la notice (posologie, contre-indication, etc...), des conditions de prescription,
- modification du conditionnement, de l'étiquetage et des modalités de délivrance
- mise en place de mesures additionnelles de réduction des risques,
- suspension ou au retrait de l'AMM ou, en cas d'AMM européenne, demande de retrait adressée l'EMA (seule autorité compétente pouvant alors retirer l'AMM),
- demander une réévaluation du rapport bénéfice/risque et du remboursement à la HAS
- engager une procédure de sanction financière à l'encontre de tout titulaire et/ou exploitant d'AMM. [14, 15]

Enfin l'ANSM participe et assure la communication en matière de pharmacovigilance auprès des professionnels de santé, du public, des autres institutions, des titulaires et/ou des exploitants d'AMM. [14, 15]

2) La notification spontanée

a) *Les déclarants et les outils de déclarations*

Les professionnels de santé médicaux et paramédicaux ainsi que les patients et associations de patients peuvent déclarer un effet indésirable pour lequel ils suspectent une cause médicamenteuse.

Plusieurs outils de déclarations sont disponibles :

- la fiche cerfa de l'ANSM (annexe 2), disponible en deux versions (professionnel et patient), à transmettre à son CRPV de région, disponible sur le site de l'ANSM [15]
- le contact direct avec le CRPV de sa région (téléphone, mail, fax, courrier, *etc.*),
- le portail de signalement des événements sanitaires du gouvernement.

Depuis le 13 mars 2017, les professionnels de santé et les usagers peuvent signaler aux autorités sanitaires tout événement indésirable via le portail numérique de signalement disponible sur le site signalement-sante.gouv.fr. [21] Les autorités encouragent les professionnels de santé et les patients à privilégier cet outil. Les déclarations sont ainsi transmises automatiquement au CRPV du territoire duquel dépend le déclarant.

b) Le contenu et le traitement de la déclaration

Pour pouvoir être traitée par le CRPV, toute déclaration d'effet indésirable doit comporter au minimum les 4 éléments suivants :

- un déclarant identifiable ;
- un patient identifiable (3 premières lettres du nom-première lettre du prénom par exemple) ;
- un ou des médicaments concernés ;
- la nature du ou des effets indésirables, ou des situations motivant la déclaration. [14]

Afin de mieux documenter la déclaration et de suivre son évolution, il importe que les informations fournies soient les plus précises et complètes que possible en indiquant notamment :

- le nom, la qualification et l'adresse du déclarant ;
- les trois premières lettres du nom et la première lettre du prénom, le sexe et la date de naissance, l'âge du patient au moment de la survenue de l'effet indésirable ;
- le poids et la taille du patient en particulier lorsqu'il s'agit d'un enfant ;
- les numéros de lots incriminés, principalement pour les vaccins, les médicaments dérivés du sang ou tout autre médicament lorsqu'un défaut de lot est suspecté ;
- le critère de gravité de l'effet indésirable ;
- la date de survenue de l'effet indésirable ;
- l'évolution de l'effet indésirable ;
- la chronologie des signes cliniques ou biologiques et des prises médicamenteuses, le diagnostic éventuellement retenu et les principaux diagnostics ayant été éliminés, sont à détailler dans la mesure du possible, les comptes rendus d'hospitalisation, les courriers médicaux, les résultats

d'examens complémentaires peuvent également être joints à la déclaration ;

-en cas de déclaration à toute autre structure de vigilance, le déclarant est invité à le préciser. [14]

Toute déclaration d'effet indésirable est instruite (analyse clinique, biologique et pharmacologique) par le CRPV et saisie dans la BNPV sous forme anonymisée (anonymat pour le patient et pour le déclarant).

Le déclarant et les différents professionnels de santé qui sont intervenus dans la prise en charge d'un même patient peuvent être recontactés dans le cadre de l'évaluation initiale de la déclaration ou de son suivi. Ils doivent mettre à la disposition du CRPV toutes les informations utiles à cette évaluation.

De plus, en cas de déclaration d'effet indésirable par un patient, tout professionnel de santé peut être contacté, après accord du patient, par le CRPV pour documenter cette déclaration. [14]

c) La déclaration en quelques chiffres

Selon le dernier Bulletin des Vigilances de Juillet 2017, au cours du 1er trimestre 2017, 15 500 signalements (nouveaux et suivis) ont été rapportés aux CRPV et saisis dans la BNPV. Les médecins étaient à l'origine de 65 % d'entre eux et les pharmaciens de 25 %. Les deux tiers (65 %) des signalements concernaient des effets indésirables graves. [22]

Sur l'année 2016, 55 761 signalements (nouveaux et suivis) avaient été rapportés, dont 71 % par des médecins et 21 % par des pharmaciens ; 64 % étaient des effets indésirables graves [23].

Le pourcentage de signalements déclarés par les patients était en augmentation, représentant 8 % des déclarations en 2017 contre 5 % en 2016 (Figures 9 et 10).

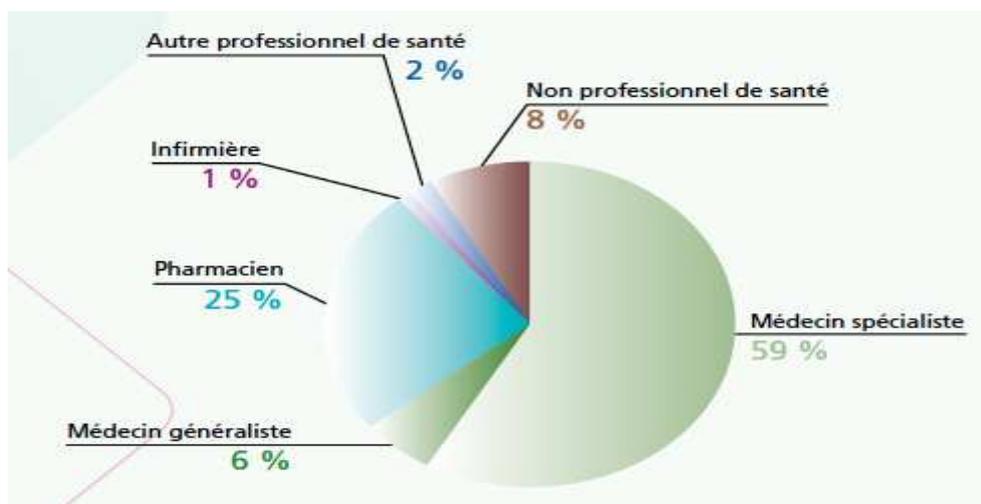


Figure 9. Provenance des signalements. (source : Bulletin vigilances Juillet 2017) [22]

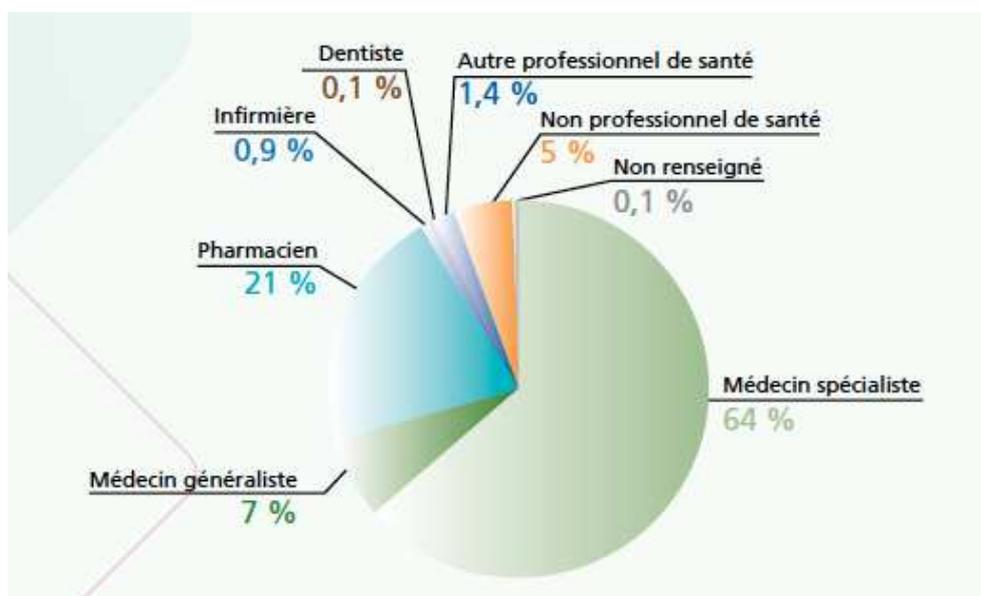


Figure 10. Provenance des signalements. (source : Bulletin vigilances Mai 2017) [23]

Reposant sur ce principe de notification spontanée, la pharmacovigilance est fortement marquée par la « sous-déclaration ». Celle-ci était par exemple mise en évidence en 2002 par une étude comparant le nombre d'hospitalisations causées par des médicaments et le taux d'effets indésirables graves déclarés la même année. [24] Bien qu'en augmentation, les signalements provenant des patients représentent une faible proportion ; chez les professionnels de santé également, la sous-déclaration est bien visible : en 2013 une enquête montrait que seulement 24 % des médecins libéraux et hospitaliers déclaraient systématiquement les événements à déclaration obligatoire ou encore les infections associées aux soins. [25] Des études évaluant la sous-déclaration ont montré que celle-ci variait selon le type de médicament et le type d'effets indésirables : les professionnels de santé déclarent davantage des effets indésirables rares et/ou graves et survenant avec des médicaments nouveaux. [26, 27]

3) Les affaires de santé médiatisées

Plusieurs affaires concernant des médicaments ou des dispositifs médicaux ont fait l'objet d'une médiatisation importante et ont constitué pour certaines, de véritables crises sanitaires. Dans ces affaires, les vigilances sanitaires ont fortement été mobilisées.

Parmi les plus récents, l'un des plus importants, est sans nul doute le scandale du Mediator®. En novembre 2009, l'Afssaps (devenue l'ANSM) suspend l'AMM des médicaments contenant du benfluorex, Médiator® et deux médicaments génériques, indiqués comme adjuvant d'un régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale.

En France, le Médiator®, autorisé en 1974, était commercialisé depuis 1976 par le laboratoire Servier. Deux génériques, autorisés en 2008, avaient été commercialisés par les laboratoires Mylan et Qualimed début octobre 2009. Le Médiator® faisait l'objet d'une surveillance étroite par le système national de pharmacovigilance depuis le début des années 90 en raison du risque potentiel d'effets indésirables liés à l'un des métabolites du benfluorex, la norfenfluramine, mais aussi de la crainte de reports de prescription comme produit amaigrissant. Ainsi, en 2005, une enquête portant sur les risques d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et de troubles neuropsychiatriques a conduit à la réévaluation du rapport bénéfice-risque du benfluorex et à une mise à jour de son RCP avec l'ajout des effets indésirables « confusion, troubles des fonctions cognitives et du comportement ». [28] A cette époque, au vu des cas d'HTAP rapportés avec le benfluorex comparés à l'incidence naturelle des HTAP idiopathiques dans la population générale, le risque potentiel de survenue d'HTAP n'avait pas été considéré comme un signal significatif de toxicité pulmonaire du benfluorex.

En mai 2009, le Comité technique de pharmacovigilance a procédé à un nouvel examen des données de sécurité du benfluorex en raison d'une série de notifications spontanées de valvulopathies et de la parution d'un article scientifique apportant 5 cas d'HTAP et 1 cas de valvulopathie. [29] La Commission d'AMM, lors de sa séance du 12 novembre 2009, a examiné l'ensemble des données relatives au bénéfice et au risque du benfluorex dans les conditions actuelles d'utilisation. Au vu des données d'efficacité modeste dans la prise en charge du diabète de type 2 et du risque avéré de valvulopathie, la Commission d'AMM a jugé la balance bénéfice-risque du benfluorex défavorable dans l'indication « traitement adjuvant au régime adapté chez les diabétiques en surpoids ». Le Directeur général de l'Afssaps a pris la décision de suspendre l'AMM des spécialités contenant du benfluorex à partir du 30 novembre 2009. L'affaire a largement été reprise par les médias qui parlaient d'un véritable scandale sanitaire. Le procès de Jacques Servier, président des laboratoires Servier, a été particulièrement suivi. Le rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) du 15 Janvier 2011 accablait les laboratoires Servier et soulevait les dysfonctionnements du système de santé français qui a « validé le Médiator® en dépit d'alertes nombreuses et répétées ». [15, 30]

A la suite de ce rapport et de cette affaire, le Parlement a adopté en décembre 2011 une réforme du contrôle des médicaments prévoyant notamment une meilleure transparence sur les relations entretenues entre les professionnels de la santé et les laboratoires pharmaceutiques. [31] Très critiquée pour sa passivité dans le scandale du Mediator®, l'ANSM prendra la suite de l'Afssaps en tant qu'Agence nationale de santé en charge du médicament et des produits de santé. [31, 32]

Les dispositifs médicaux ne sont pas épargnés par les scandales. En 2010, l'Afssaps suspendait la mise sur le marché, la distribution, l'exportation et l'utilisation des implants mammaires pré-remplis de silicone fabriqués par la société Poly Implant Prothèse (PIP) suite à une augmentation des signalements d'événement indésirable émanant des chirurgiens et de la mise en évidence de signaux de sécurité par la matériovigilance. Le bilan de matériovigilance faisait état fin 2011 de 1 143 ruptures, 495 réactions inflammatoires, 20 cas de cancer et 2 310 retraits, dont 672 à titre préventif conformément aux recommandations émises par l'Afssaps [33]. Ces événements ont été largement médiatisés et un procès a été intenté contre le laboratoire fabricant, son fondateur et le certificateur allemand TÜV [34]. Le dernier bilan des signalements de matériovigilance en 2016 faisait état de 18 667 explantations dont 3 978 réalisées suite à la rupture des prothèses. [35]

D'autres affaires ont été médiatisées dans les années suivantes, dont plusieurs concernant les médicaments et dispositifs médicaux utilisés dans la contraception.

La première, au début de l'année 2013, est celle des pilules de 3^{ème} et 4^{ème} générations et le risque de survenue d'événements thromboemboliques, abordée dans la première partie. Cette affaire a instauré une méfiance des patientes envers les moyens de contraceptifs hormonaux et a modifié le paysage contraceptif jusqu'alors dominé par l'utilisation de la pilule.

Autre affaire médiatisée concernant un dispositif médical, le dispositif médical implantable de stérilisation définitive Essure®, commercialisé en France entre 2002 et 2017 par la société Bayer Pharma AG. Ce dispositif, inséré par les voies naturelles par hystérocopie dans les trompes de Fallope, provoque une réaction de fibrose qui aboutit à leur obstruction complète et définitive au bout d'environ 3 mois. En juillet 2015, des cas de douleurs abdominales ou pelviennes et des saignements ont été signalés lors de la pose et après la pose d'Essure®. Plus rarement, des cas de grossesses, notamment de grossesses extra-utérines, ainsi que des réactions d'hypersensibilité ont été observés. De rares cas de migration du dispositif ont également été rapportés, avec un risque de perforation des trompes de Fallope ou de l'utérus pouvant nécessiter une ré-intervention chirurgicale afin de retirer le dispositif. Suite à ces signalements, une surveillance renforcée du dispositif Essure® avait été mise en place par l'ANSM. Le 18 septembre 2017, l'ANSM a été informée de la décision de la société Bayer Pharma AG de mettre fin à la commercialisation d'Essure® dans tous les pays, à l'exception des Etats-Unis. [15] En Mars 2018, l'association de patientes, R.E.S.I.S.T (Réseau d'Entraide Soutien et Informations sur la Stérilisation Tubaire), créée en Juin 2016 et regroupant près de 2 300 femmes, a assigné en justice la société Bayer pour avoir arrêté la commercialisation du dispositif

pour raisons commerciales et non pour sa dangerosité et afin de réclamer une indemnisation pour les patientes. [36, 37] Leur but est de « démontrer la défectuosité du produit et le défaut d'information concernant les implants de stérilisation définitive Essure® ». L'enquête menée par l'ANSM dans le cadre de la surveillance renforcée et les conclusions du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) réuni le 19 Avril 2017 ne mettaient pas en évidence de risques accrus avec cette méthode par rapport aux autres méthodes de stérilisation définitive : le CSST concluait alors que « les données de la littérature, de la surveillance et les résultats de l'étude épidémiologique ne remettaient pas en cause la balance bénéfice/risque favorable de l'implant Essure® ». [38] Un pic de signalements a été observé dans les données de matériovigilance entre mai et juin 2017, soit environ 1 mois après les conclusions du CSST. [39]

A cette même période survient également un pic de déclarations concernant le DIU au lévonorgestrel Mirena®, qui sera l'objet de la dernière partie. [39]

Enfin, très récemment, le scandale du Levothyrox®, spécialité contenant de la lévothyroxine sodique autorisée depuis plus de 30 ans en France. Ses indications sont l'hypothyroïdie et les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH. Environ 2,6 millions de personnes sont traitées par Levothyrox® en France. Dans le but 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®. La nouvelle formule (NF) du Levothyrox® été mise à disposition en France en mars 2017. La modification de la formule réside dans un changement d'excipients : le lactose étant remplacé par du mannitol et de l'acide citrique. Rapidement après ce changement, de nombreux usagers ont déclaré un grand nombre d'effets indésirables et en ont témoigné en masse sur les réseaux sociaux. Dès la fin du mois de juin, une pétition pour revenir à l'ancienne formule (AF) du Levothyrox® a été mise en ligne. Dans ce contexte, l'ANSM a demandé la réalisation d'analyses supplémentaires et des stocks européens de l'ancienne formule du laboratoire Merck ont dû être mobilisés. [15, 40]

Une enquête de pharmacovigilance avait été ouverte en mars 2017 pour surveiller le profil de sécurité lié au changement de formule entre Levothyrox® AF et NF, en particulier les potentielles perturbations de l'équilibre thyroïdien. Suite à la notification massive par les patients sur le portail du ministère de la santé à partir d'Août 2017, l'objectif initial de l'étude a été élargi afin d'analyser l'ensemble des effets indésirables rapportés.

Le rapport d'expertise d'octobre 2017 de l'enquête nationale de Pharmacovigilance faisait état de 3 890 cas rapportés sous Levothyrox® NF par le laboratoire et de 5 062 cas rapportés dans la BNPV. Parmi eux, 92,4 % des signalements provenaient de patients. Le nombre de signalements

d'effets indésirables rapportés avec Levothyrox® NF était inédit, avec sans nul doute un effet amplificateur du portail de signalement et des réseaux sociaux. [41]

L'analyse globale des données de pharmacovigilance ne mettait pas en évidence d'effets nouveaux entre Levothyrox® AF et NF, en termes de nature et de gravité des cas. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les observations étaient : fatigue/ asthénie, céphalées, insomnie, vertiges, dépression, myalgies/arthralgies, alopecie. Ces effets étaient déjà rapportés avec Levothyrox® AF mais leur fréquence de notification est très augmentée avec la NF. [41]

Malgré ces informations, 4 113 malades ont engagé une action collective contre le laboratoire Merck pour « défaut d'information » jugeant qu'ils n'avaient pas été informés dès le départ de l'existence d'une nouvelle formule et que seuls les professionnels de santé avaient été avertis par le biais, jugé peu efficace, d'un courrier papier.

Ils ont été déboutés le mardi 5 Mars 2019, le tribunal ayant notamment estimé que le laboratoire avait œuvré dans les règles, de concert avec les autorités sanitaires françaises et que « la qualité et la valeur thérapeutique du médicament nouvelle formule » étaient « certaines ». [42]

Ces différentes affaires ont ainsi contribué à la réévaluation et la réorganisation des systèmes de vigilance sanitaire. Le scandale sanitaire du Levothyrox®, et surtout la notification massive et inattendue des patients, *via* le portail principalement, contraint une nouvelle fois à réévaluer le système et plus particulièrement cet outil de signalement.

4) La déclaration « patient » et le portail de signalement

Les systèmes de vigilances sanitaires ont été créés, et ont évolués, en réaction à des crises sanitaires parfois majeures.

La pharmacovigilance a été mise en place et organisée au niveau mondial après des évènements tels que l'affaire du Thalidomide, administré comme antiémétique chez les femmes enceintes, et les cas de phocomélie ou d'agénésie des membres en 1956. En 1963, l'OMS crée les centres nationaux de pharmacovigilance dans 10 pays. Les 6 premiers centres hospitaliers de pharmacovigilance ouvrent en France en 1973. [43 - 45]

Des modifications ont ensuite été apportées, notamment après l'affaire du Médiator, avec la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, ou encore la création de l'ANSM en remplacement de l'Afssaps. [31]

Les crises du Médiateur® en 2009 et des prothèses PIP en 2010 ont également mis en évidence l'importance de l'ouverture de la déclaration aux patients. Celle-ci a été rendue effective par la loi du 29 Décembre 2011.

Dans son rapport de juillet 2013, concernant la réorganisation des vigilances sanitaires, le Directeur Général de la Santé dressait un état des lieux du système français et soulignait notamment :

- l'inadaptation du système à la déclaration des citoyens et des professionnels de santé, illustrée par les crises du Médiateur® et des prothèses PIP ainsi que par les chiffres de déclaration (seulement 24 % des professionnels et 4 % des patients en 2013 [25])

- le manque de cohérence globale du système de surveillance sanitaire expliqué essentiellement par sa construction successive par strate en réaction à des crises

- le manque de lisibilité pour la déclaration des professionnels de santé pourtant indispensable pour évaluer et surveiller les effets des médicaments en « vraie vie ». [46]

Le rapport faisait aussi état de la complexité du système comprenant plusieurs vigilances, divers moyens de déclarer (recours au fax, courrier papier, fiche à remplir manuellement...) et n'encourageant pas la déclaration des professionnels et des patients.

Ce rapport avait pour objectifs d'identifier les moyens de rendre les patients acteurs de la sécurité sanitaire, de promouvoir l'implication des professionnels de santé, de faciliter et promouvoir la déclaration et enfin de réorganiser la chaîne de traitements des signaux.

Le rapport préconisait alors un système simplifié pour le recueil de l'ensemble des événements indésirables sanitaires (commun à toutes les vigilances), impliquant aussi bien les professionnels de santé que les patients, permettant ainsi de faciliter le recueil des signaux et de réduire la sous-déclaration. C'est dans ce contexte que l'idée d'un portail commun de signalement a émergé, avec l'enjeu majeur de faciliter et promouvoir la déclaration et également de fluidifier la transmission aux acteurs en charge de l'évaluation des signalements.

Le portail de signalement est ouvert au public depuis le 13 mars 2017.

Une première évaluation du portail a été réalisée, pour étudier l'impact de l'ouverture du portail sur le signalement par les patients et les professionnels de santé et sur l'organisation des dispositifs de vigilance en place. [39] L'évaluation s'est donc faite à deux niveaux, au niveau des déclarants et au niveau des évaluateurs, notamment auprès des CRPV.

Entre le 13 Mars 2017 et le 31 Janvier 2018, 40 120 signalements ont été reçus ; 34 217 (85 %) provenaient de patients et 5 903 (15 %) de professionnels de santé (figure 11). Le portail semble donc avoir été adopté par les patients mais reste peu utilisé par les professionnels de

santé. Cependant, 36 % des professionnels de santé interrogés lors de l'évaluation déclaraient signaler davantage depuis l'ouverture du portail.



Figure 3 : Répartition des signalements par type de déclarant

Figure 11. Origine des signalements (source : évaluation portail de signalement) [39]

Au cours de cette période, des pics de signalements ont été observés et correspondaient aux cas précis et identifiables médiatiquement du DIU Mirena®, des implants Essure® et du Lévothyrox® (Figure 12).

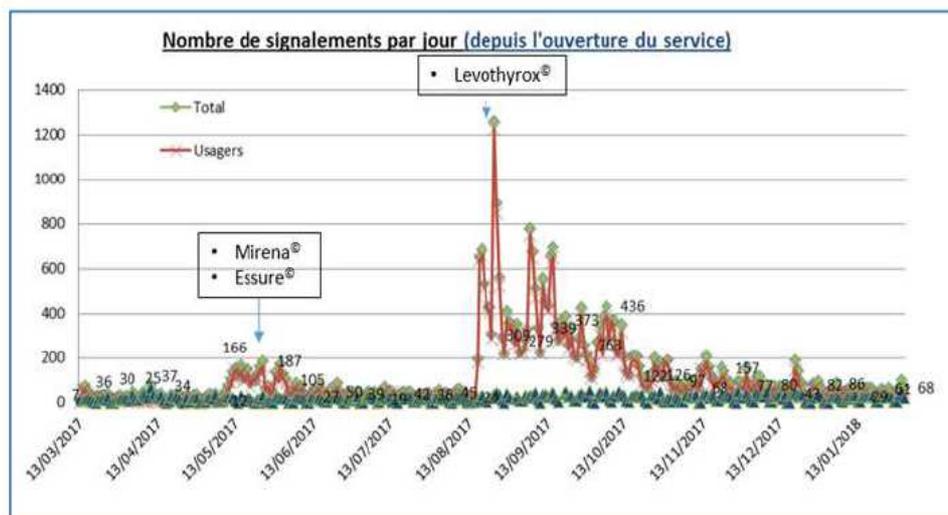


Figure 4 : Tendence des signalements depuis l'ouverture du portail

Figure 12. Nombre de signalements par jour depuis l'ouverture du portail. (source : évaluation portail de signalement) [39]

Le portail de signalement semble donc être un moyen de déclaration davantage privilégié par les patients que par les professionnels de santé mais pour des cas bien précis et médiatisés. Les

professionnels semblent moins sensibles aux tendances médiatiques, par exemple, ils n'étaient à l'origine que d'environ 10 % des signalements concernant le Lévothyrox®. Les signalements des patients sont majoritairement concentrés sur les produits dont ils ont conscience de la possibilité de la survenue d'effets indésirables et leurs déclarations concernent donc en priorité la pharmacovigilance (90 %) et dans une moindre mesure la matériovigilance (5 %). Les professionnels de santé signalent de manière plus variée des cas de pharmacovigilance (40 %), des Évènements Indésirables Graves liés aux Soins (28 % Volet 1, correspondant à la déclaration immédiate et 7 % Volet 2, correspondant à la déclaration après analyse approfondie de l'évènement) et de la matériovigilance (14 %). [39]

Finalement, le portail est fortement utilisé par les patients, et semble bien avoir facilité la démarche. Cependant, les professionnels de santé l'utilisent encore peu. L'augmentation de la volumétrie des signalements, notamment lors de la crise du Lévothyrox®, a fortement impacté les CRPV dans leur organisation et a mis en évidence la nécessité d'une évolution du portail et de pistes d'améliorations afin notamment de faire gagner du temps aux professionnels de santé, d'anticiper les pics volumétriques et d'assurer une meilleure gestion des crises volumétriques.

Partie III : Mirena®, analyse des données de notification spontanée et de l'impact de la médiatisation

1) Contexte épidémiologique et médiatique

Depuis le scandale des pilules de 3^{ème} et 4^{ème} générations, l'utilisation des DIU n'a cessé d'augmenter et concernait 25,6 % des femmes en 2016. [47] Les ventes de DIU ont d'ailleurs connu un pic en 2013, juste après les controverses concernant les pilules de 3^{ème} et 4^{ème} générations (Figure 14). [48] Selon les données de remboursement de l'Assurance maladie, ce pic des ventes de DIU était vérifié pour le DIU au lévonorgestrel Mirena® avec 280 299 dispositifs remboursés en 2008 *versus* 331 700 en 2013, soit une augmentation de 18 %. [49]

L'augmentation du nombre d'unités vendues entre 2010 et 2016 était de 25 % pour l'ensemble des DIU et de 8,5 % pour les DIU au lévonorgestrel (Figure 13). [48]

Les DIU (au cuivre et au lévonorgestrel) représentent ainsi la seconde méthode contraceptive en France, derrière la pilule.

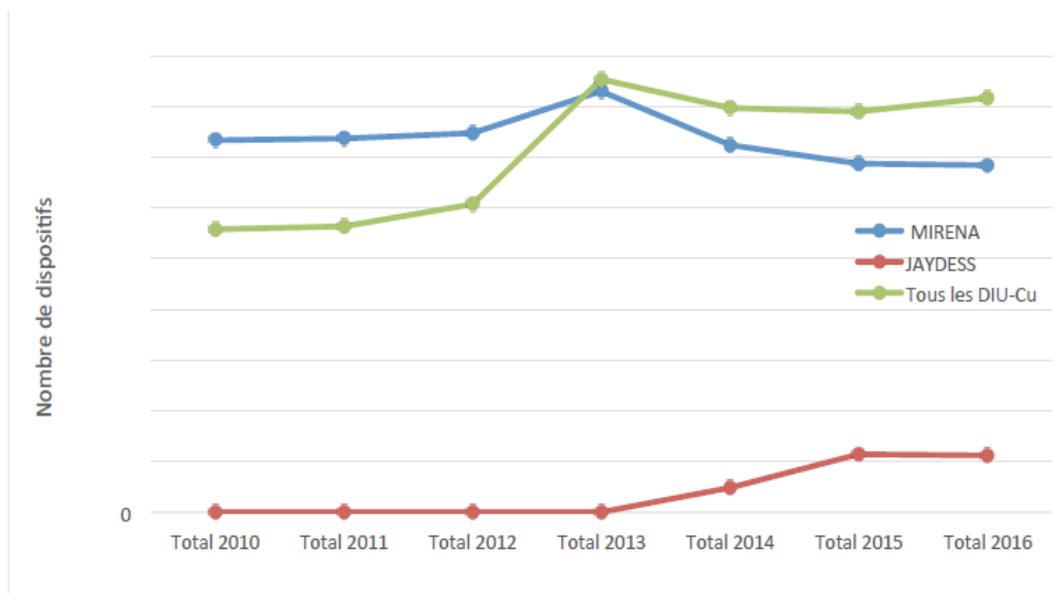


Figure 13. Evolution des ventes de DIU (au cuivre et au lévonorgestrel Mirena® et Jaydess®) (source : rapport d'expertise) [48]

Parallèlement à cette augmentation, des groupes Facebook et des forums ont été créés par des utilisatrices des DIU au lévonorgestrel, principalement du DIU Mirena®, pour rapporter et partager leur vécu avec ces dispositifs et, notamment, les effets qu'elles leur attribuent.

L'activité de ces groupes s'est accrue au début de l'année 2017, d'abord en Allemagne puis en France. Les principaux effets rapportés comprenaient dysménorrhées, fatigue, maux de tête, douleurs abdominales, chute de cheveux, irritabilité, dépression, ou encore baisse de la libido. Si la plupart des effets signalés étaient déjà mentionnés dans la notice des DIU, les porteuses reprochaient un manque d'information sur la possibilité de survenue de ces effets au moment de la prescription et de la pose du DIU. De plus, elles invoquaient la difficulté de compenser ce manque d'information initial par la lecture de la notice du produit, notice le plus souvent jetée avec la boîte contenant le DIU au moment de la pose. Cette difficulté était soulignée dans l'examen de sécurité des DIU au lévonorgestrel entrepris par le PRAC en Janvier 2017, suite à l'action d'un groupe de patientes allemandes demandant l'ajout d'effets indésirables, principalement psychiatriques, dans la notice. [50]

Ces premières actions ont rapidement été relayées en France, d'abord par les réseaux sociaux puis par la presse au début du mois de Mai 2017, et concernaient principalement le DIU Mirena®. Des démarches ont été entamées par des groupes de patientes *via* Facebook pour faire reconnaître la dangerosité qu'elles attribuaient à ce dispositif. [51]

L'évolution des recherches sur le web concernant le Mirena® a confirmé sa notoriété soudaine et l'impact de la médiatisation, avec un pic de recherches concernant ce dispositif au mois de Mai 2017 (Figure 14). [48]

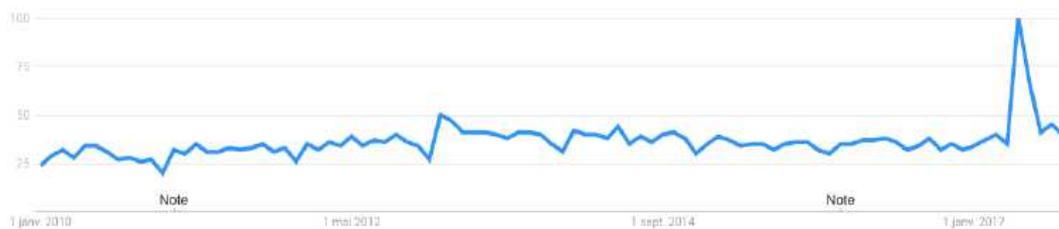


Figure 14. Evolution des requêtes mentionnant Mirena® sur Internet (Source : rapport d'expertise, données issues de Google Trends) [48]

A la suite de cette médiatisation, une vague massive de déclaration concernant le Mirena® a été effectuée par les patientes aux différents CRPV.

Associé à ce phénomène de médiatisation coïncidait l'ouverture du portail de signalement des effets indésirables le 13 Mars 2017, dont l'objectif était, entre autres, de faciliter et de promouvoir la déclaration par les patients. [21] Cette situation a conduit l'ANSM à demander l'ouverture d'une enquête nationale de pharmacovigilance afin de réévaluer le profil de sécurité de l'ensemble des DIU au lévonorgestrel commercialisés en France (Mirena® et Jaydess®). [48]

2) Objectif

L'objectif de cette étude était **d'évaluer les effets indésirables (EI) suspectant le Mirena® et l'impact de la médiatisation** sur la notification spontanée aux CRPV.

Cette étude fait partie du rapport demandé par l'ANSM au CRPV de Bordeaux à l'été 2017 et a été présentée au Comité Technique de Pharmacovigilance le 10 Octobre 2017. Devant le faible nombre de cas avec le dispositif Jaydess® (29 avant et 38 après la médiatisation) et la forte similitude des effets indésirables rapportés à ceux suspectant le Mirena®, l'analyse des données de cette thèse se concentrera sur les cas suspectant le Mirena®.

Cette étude a également fait l'objet d'un article qui a été accepté pour publication dans le Br J Clin Pharmacol. 2019. (annexe 3).

3) Méthode

a) *Extraction et sélection des données*

Toutes les déclarations suspectant le Mirena® dans la survenue d'un effet indésirable, depuis sa commercialisation, ont été extraites de la BNPV le 04/08/2017.

Chaque déclaration inclut un ou plusieurs effets indésirables ; tous les effets ont été codés selon le *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). [52] La classification MedDRA est la terminologie médicale internationale développée à l'initiative du Conseil international d'harmonisation (ICH), et est utilisée pour le codage des effets indésirables dans les essais cliniques comme en pharmacovigilance.

Critères d'extraction :

- Médicament : spécialité Mirena® ;
- Imputabilité OMS du Mirena® : « Suspect » ou « Interaction ».

Données disponibles :

- données relatives au patient et à la déclaration : âge et sexe, type de notificateur, gravité, date de déclaration ;
- données relatives à (aux) effet(s) indésirable(s) : terme MedDRA, date de survenue de l'EI ;

- données relatives au(x) médicament(s) : spécialité et dénomination commune internationale du médicament, imputabilité OMS (suspect, interaction, concomitant), date de début.

b) Analyses statistiques

Une analyse descriptive des cas rapportés a été effectuée comprenant l'effectif et la fréquence pour les variables qualitatives, et la médiane, l'Intervalle InterQuartile (IIQ), le minimum et le maximum pour les variables continues.

Les cas ont été décrits en précisant le type de déclarants ou notificateurs (professionnel de santé ou patient ou autre), le délai de déclaration (délai entre la survenue de l'effet et le signalement), le nombre d'EI rapportées par déclaration, l'âge et le sexe du patient et la gravité. Ces derniers ont été classés selon différents niveaux de codage MedRA : le SOC (*System Organ Class* ou Classification par discipline médicale), le HLT (*High Level Term* ou Terme de Haut Niveau) et, si nécessaire, le PT (*Preferred Term* ou Termes préférentiels).

Tous les EI codés dans une déclaration, quel que soit leur rang, ont été comptabilisés. Lorsque dans un cas, plusieurs EI appartenant au même SOC ou HLT étaient codés, chaque SOC et chaque HLT n'ont été comptabilisés qu'une seule fois. Pour chaque SOC, les dix PT les plus fréquents ont été présentés (Annexe 4).

L'analyse a été stratifiée sur deux périodes distinctes : avant et après le 15 Mai 2017, date correspondant au pic de médiatisation des EI du DIU Mirena®.

Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide des logiciels Excel® et SAS statistical software version 9.4.

4) Résultats

a) Caractéristiques de la population et description globale des données de notification spontanée

Parmi les 3 224 déclarations concernant le Mirena®, 510 (15,8 %) avaient été rapportées avant le 15 Mai 2017 et 2 714 (84,2 %) après. La plupart des effets rapportés étaient graves : 53,3 % durant la première période et 65,9 % durant la seconde. L'âge médian des patients était similaire entre les deux périodes (37 ans IIQ [32-42] *versus* 36 ans [31-41] ; Tableau 10).

b) Description quantitative des déclarations concernant le Mirena®, avant et après le pic de médiatisation

Avant la médiatisation, les trois-quarts des déclarations (76,5 %) étaient signalés par des professionnels de santé, alors que presque toutes les déclarations (98,6 %) après la médiatisation provenaient de patients (Tableau 10).

Avant la médiatisation, la majorité des cas graves correspondaient à des EI conduisant à des hospitalisations ou prolongations d'hospitalisations (55,2 %). En revanche, ils correspondaient majoritairement (93,3 %) à des EI considérés comme « médicalement grave » par le déclarant après la médiatisation (Tableau 10).

Parmi les déclarations, le nombre d'EI exprimés en PT et en SOC a considérablement augmenté entre les deux périodes. Avant la médiatisation, le nombre médian de PT par déclaration était de 1 (min-max : 1-17), comparé à 6 après la médiatisation (min-max : 1-37). Le nombre de SOC par notification a évolué de façon similaire, passant d'une médiane de 1 (min-max : 1-12) à 5 (min-max : 1-17) ; (Tableau 10).

Concernant le délai médian de déclaration, il était de 5,5 mois (IIQ [1,7-18,6]) avant la médiatisation et de 21 mois (IIQ [8,1- 45,5]) après (Tableau 10).

Tableau 10. Caractéristiques des notifications incluses dans l'étude avant et après le pic de médiatisation (15 Mai 2017)

Caractéristiques, n (%)	Avant le pic de médiatisation, n=510	Après le pic de médiatisation, n=2 714
Age en années, médiane [IIQ]	37 [32-42]	36 [31-41]
Données manquantes	32 (6,3)	215 (7,9)
Sexe		
Homme	2 (0,4)	0 (0,0)
Femme	508 (99,6)	2711 (99,9)
Données manquantes	0 (0,0)	3 (0,1)
Type de notificateur		
Professionnel de santé ^a	390 (76,5)	38 (1,4)
Patient	119 (23,3)	2675 (98,6)
Données manquantes	1 (0,2)	1 (0,0)
Gravité		
Oui	272 (53,3)	1789 (65,9)
Non	238 (46,7)	925 (34,1)
Critères de gravité ^b		
Décès	3 (1,1)	0 (0,0)
Pronostic vital engagé	15 (5,5)	4 (0,2)
Hospitalisation ou prolongation	150 (55,2)	106 (5,9)
Incapacité	7 (2,6)	26 (1,5)
Autre situation médicale grave	101 (37,3)	1665 (93,3)
Nombre d'effets indésirables rapportés		
Preferred terms, médiane [min-max]	1 [1-17]	6 [1-37]
System organ class, médiane [min-max]	1 [1-12]	5 [1-17]
Délai de notification en mois, médiane [IIQ]	5,5 [1,7-18,6]	21,0 [8,1- 45,5]
Données manquantes	87 (17,1)	1203 (44,3)

^aCorrespond aux médecins, pharmaciens, et autres professionnels de santé; ^bLes déclarations peuvent avoir plus d'un critère de gravité. IIQ: Intervalle InterQuartile

Enfin, l'ouverture du portail de signalement ne s'est pas traduite par une augmentation de la notification spontanée dans sa globalité : le pic de médiatisation du Mirena® correspondant au pic de déclarations, proportionnellement au total des déclarations enregistrées dans la BNPV (Figure 15).

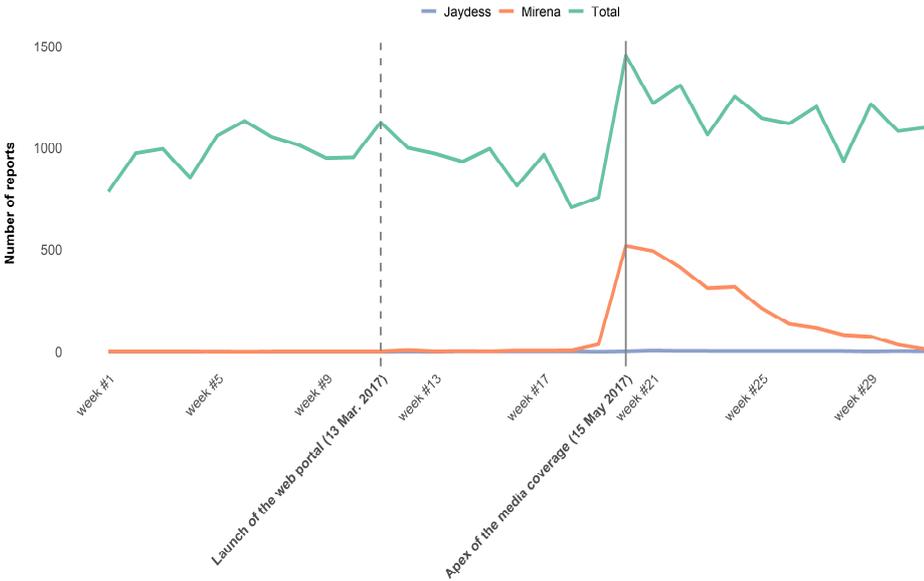


Figure 15. Nombre de notifications globales et concernant Mirena® et Jaydess® sur la période couvrant l'ouverture du portail de signalement et le pic de médiatisation du Mirena®

c) Description qualitative des déclarations concernant le Mirena®, avant et après le pic de médiatisation

Avant la médiatisation, les EI les plus fréquemment rapportés étaient relatifs à des affections de la peau et du tissu sous-cutané (29,4 %), plus précisément acnés (10,4 %) et alopécies (9,0 %) ; des affections psychiatriques (20,7 %) comprenant troubles dépressifs (10,6 %) et troubles du désir sexuel (6,9 %, principalement liés à une baisse de la libido) ; des affections du système nerveux (20,7 %) incluant céphalées (6,9 %) et des hémorragies du système nerveux central et AVC (3,5 %) ; des troubles généraux et site d'administration (19,6 %) et des affections des organes de reproduction et du sein (12,5 %) comprenant douleurs mammaires (3,3 %) et pertes vaginales (0,6 %). Les EI liés à des saignements génitaux étaient hétérogènes : 1,0 % concernaient des oligoménorrhées et 1,2 % des polyménorrhées.

Parmi les autres EI rapportés, ceux concernant les affections gravidiques, puerpérales et périnatales représentaient 11,5 % de l'ensemble des EI et 17,6 % des EI graves ; ils incluaient en particulier les grossesses ectopiques (4,3 % ; Tableau 11).

Après le pic de médiatisation, les EI rapportés concernaient principalement les affections psychiatriques avec troubles du désir sexuel (47,3 %), troubles dépressifs (38,8 %), symptômes de l'anxiété (32,1 %) et perturbations de l'humeur et de l'émotivité (25,5 %). Les modifications dans les déclarations, et dans la nature des EI rapportés, s'accompagnaient notamment par l'émergence de nouveaux types d'EI, comme douleurs gastro-intestinales et abdominales (19,1 %), douleurs et inconfort musculosquelettiques/tissu conjonctif (22,2 %), signes et symptômes de l'oreille interne (22,6 %), actes d'examen physique et de l'état des organes correspondant surtout à une prise de poids (42,3 %) et états asthéniques (48,0 % ; Tableau 2). Les autres EI rapportés étaient similaires à ceux signalés avant la médiatisation, mais en plus grande proportion. Ils incluaient affections de la peau et du tissu sous-cutané (51,1 %), dont acnés (13,9 %), alopécies (28,5 %) et hypertrichoses (13,9 %), et les affections du système nerveux (53,9 %) avec céphalées (20,3 %), perte de mémoire (11,3 %) et 5 hémorragies du système nerveux central et AVC (0,2 %).

Finalement, les affections gravidiques, puerpérales et périnatales représentaient une proportion limitée des EI rapportés (1,4 % ; Tableau 11).

Tableau 11. Description des effets indésirables rapportés, par SOC et termes HLT, avant et après la médiatisation

Caractéristiques, n (%)	Avant le pic de médiatisation, n=510		Après le pic de médiatisation, n=2 714	
	Non grave, n=238	Grave, n=272	Non grave, n=925	Grave, n=1 789
Affections cardiaques	6 (2,5)	8 (2,9)	101 (10,9)	245 (13,7)
Trouble du rythme et de la fréquence cardiaque	4 (1,7)	6 (2,2)	76 (8,2)	151 (8,4)
NCA				
Signes et symptômes cardiaques NCA	1 (0,4)	1 (0,4)	24 (2,6)	86 (4,8)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	9 (3,8)	7 (2,6)	200 (21,6)	425 (23,8)
Signes et symptômes de l'oreille interne	9 (3,8)	7 (2,6)	198 (21,4)	417 (23,3)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	105 (44,1)	45 (16,5)	487 (52,6)	900 (50,3)
Acnés	42 (17,6)	11 (4,0)	126 (13,6)	251 (14,0)
Alopécies	35 (14,7)	11 (4,0)	279 (30,2)	495 (27,7)
Hypertrichoses	15 (6,3)	3 (1,1)	138 (14,9)	239 (13,4)
Prurit NCA	7 (2,9)	2 (0,7)	21 (2,3)	45 (2,5)
Urticaires	8 (3,4)	6 (2,2)	8 (0,9)	18 (1,0)
Affections des organes de reproduction et du sein	42 (17,6)	22 (8,1)	404 (43,7)	794 (44,4)
Kystes et tumeurs de l'ovaire et des trompes	5 (2,1)	4 (1,5)	53 (5,7)	158 (8,8)
Menstruations et saignements utérins NCA	5 (2,1)	1 (0,4)	40 (4,3)	71 (4,0)
Oligoménorrhées	4 (1,7)	1 (0,4)	20 (2,2)	32 (1,8)
Polyménorrhées	4 (1,7)	2 (0,7)	28 (3,0)	51 (2,9)
Signes et symptômes de l'appareil génital NCA	4 (1,7)	6 (2,2)	45 (4,9)	100 (5,6)
Signes et symptômes mammaires	15 (6,3)	4 (1,5)	185 (20,0)	331 (18,5)
Signes et symptômes vulvovaginaux	5 (2,1)	2 (0,7)	79 (8,5)	165 (9,2)
Affections du système nerveux	49 (20,6)	57 (21,0)	507 (54,8)	957 (53,5)
Céphalées NCA	20 (8,4)	15 (5,5)	198 (21,4)	354 (19,8)
Céphalées migraineuses	19 (8,0)	7 (2,6)	201 (21,7)	404 (22,6)
Hémorragies du système nerveux central et AVC	0 (0,0)	18 (6,6)	1 (0,1)	4 (0,2)
Paresthésies et dysesthésies	5 (2,1)	3 (1,1)	90 (9,7)	191 (10,7)
Pertes de mémoire (excl démence)	2 (0,8)	6 (2,2)	91 (9,8)	215 (12,0)
Signes et symptômes neurologiques NCA	3 (1,3)	3 (1,1)	19 (2,1)	49 (2,7)
Affections gastrointestinales	30 (12,6)	16 (5,9)	335 (36,2)	648 (36,2)
Douleurs gastro-intestinales et abdominales	9 (3,8)	9 (3,3)	196 (21,2)	323 (18,1)
Flatulence, ballonnement et distension	8 (3,4)	2 (0,7)	112 (12,1)	221 (12,4)
Symptômes de nausées et de vomissements	8 (3,4)	2 (0,7)	65 (7,0)	150 (8,4)

Tableau 11. Suite

Caractéristiques, n (%)	Avant le pic de médiatisation, n=510		Après le pic de médiatisation, n=2 714	
	Non grave, n=238	Grave, n=272	Non grave, n=925	Grave, n=1 789
	Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	11 (4.6)	48 (17.6)	9 (1.0)
Avortements spontanés	0 (0.0)	5 (1.8)	0 (0.0)	4 (0.2)
Complications maternelles de la grossesse NCA	0 (0.0)	22 (8.1)	0 (0.0)	13 (0.7)
Grossesses non intentionnelles	3 (1.3)	11 (4.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Affections musculo-squelettiques/tissu conjonctif	29 (12.2)	17 (6.3)	312 (33.7)	686 (38.3)
Douleurs dans les muscles	6 (2.5)	4 (1.5)	58 (6.3)	128 (7.2)
Douleur et inconfort musculosquelettiques/tissu conjonctif	17 (7.1)	6 (2.2)	193 (20.9)	410 (22.9)
Signes et symptômes articulaires	6 (2.5)	8 (2.9)	98 (10.6)	189 (10.6)
Affections oculaires	9 (3.8)	9 (3.3)	134 (14.5)	254 (14.2)
Perte partielle de la vision	0 (0.0)	1 (0.4)	16 (1.7)	39 (2.2)
Troubles visuels NCA	5 (2.1)	5 (1.8)	97 (10.5)	180 (10.1)
Affections psychiatriques	54 (22.7)	52 (19.1)	745 (80.5)	1569 (87.7)
Perturbations de l'humeur et de l'émotivité NCA	16 (6.7)	10 (3.7)	226 (24.4)	466 (26.0)
Symptômes de l'anxiété	15 (6.3)	17 (6.3)	247 (26.7)	623 (34.8)
Troubles dépressifs	22 (9.2)	32 (11.8)	273 (29.5)	779 (43.5)
Troubles du désir sexuel	20 (8.4)	15 (5.5)	419 (45.3)	866 (48.4)
Investigations	38 (16.0)	24 (8.8)	378 (40.9)	782 (43.7)
Actes d'examen physique et de l'état des organes	34 (14.3)	20 (7.4)	373 (40.3)	774 (43.3)
Explorations fonctionnelles hépatiques	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	1 (0.4)	48 (17.6)	3 (0.3)	25 (1.4)
Complications d'interventions sur l'appareil génital/seins	0 (0.0)	46 (16.9)	0 (0.0)	10 (0.6)
Troubles généraux/site d'administration	45 (18.9)	55 (20.2)	489 (52.9)	967 (54.1)
Complications associées au dispositif NCA	1 (0.4)	6 (2.2)	1 (0.1)	4 (0.2)
Douleur et gêne NCA	2 (0.8)	4 (1.5)	36 (3.9)	124 (6.9)
Etats asthéniques	20 (8.4)	20 (7.4)	438 (47.4)	866 (48.4)
Oedèmes	6 (2.5)	2 (0.7)	13 (1.4)	19 (1.1)
Réponses thérapeutiques et thérapeutiques	8 (3.4)	19 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Signes et symptômes généraux NCA	9 (3.8)	5 (1.8)	25 (2.7)	34 (1.9)

NCA : Non classé ailleurs

5) Discussion

Cette étude donne une nouvelle illustration de l'impact de la médiatisation sur la notification spontanée, en mettant en évidence des changements importants, concernant aussi bien le nombre de signalements que le type de déclarant et la nature des EI rapportés. Le phénomène a pu s'amplifier par l'écho trouvé dans les réseaux sociaux et la récente mise en service du portail de signalement destiné à la fois aux professionnels de santé et aux patients.

Ainsi, ce phénomène a conduit à une augmentation massive du nombre de cas rapportés, passant de 510 en 25 ans (avant le 15 Mai) à plus de 2 700 en 3 mois ; à une augmentation du nombre d'EI rapportés, passant d'une médiane de 1 à 6 EI par cas, et à une augmentation de la proportion de cas provenant de patients, passant de 23,3 % à 98,6 % des signalements.

Si le portail de signalement a clairement facilité la notification des patients concernant le Mirena®, aucune augmentation significative n'a été observée pour d'autres médicaments sur cette période [53]. Cependant, la période couvrant Juillet et Août 2017 correspond également au scandale du Levothyrox®, avec une augmentation très importante des déclarations (environ 17 000 cas) *via* le portail de signalement mais aussi par courrier (e-mail et postal). [39 ; 53]

Par ailleurs, la nature des EI rapportés a changé de manière importante entre les deux périodes, les patients rapportant dans la majorité des cas après la médiatisation, à la fois des troubles anxio-dépressifs et des troubles sexuels. Ils rapportaient également plus largement des EI comme les douleurs (gastro-intestinales ou musculosquelettiques), les alopécies ou les céphalées, précédemment très peu rapportés par les professionnels de santé.

La plupart de ces EI étaient déjà décrits dans le RCP du Mirena® : « céphalées » et « douleurs abdominales/pelviennes » y sont décrits comme très fréquents, « douleurs dorsales », « humeur dépressive/dépression », « nervosité » et « baisse de la libido » comme fréquents, « alopécie » comme peu fréquent. [54] En outre, le signal concernant les troubles anxio-dépressifs avait été mis en évidence dans de récentes études. [55, 56]

La médiatisation autour du Mirena® a permis de mettre en lumière et de diffuser ses EI, informant les usagers que leurs symptômes pouvaient être reliés et pouvaient s'expliquer par les EI potentiels de leur DIU au lévonorgestrel dont ils n'étaient pas avertis. En effet, beaucoup de patientes ont rapportés des symptômes de longue date, comme dépression, prise de poids, douleur abdominale, tensions mammaires, qu'elles n'attribuaient pas au Mirena® auparavant.

Parmi ces EI, certains comme les céphalées, les dysménorrhées, la dépression, les douleurs mammaires et la prise de poids, potentiellement liés aux hormones, étaient fréquents. Ils avaient d'ailleurs été décrits dans les essais cliniques randomisés comparant les DIU au lévonorgestrel et les DIU au cuivre. Il avait été démontré que les patientes porteuses du DIU au lévonorgestrel présentaient significativement plus de dépression, acné, céphalées, prise de poids et douleurs mammaires que celles avec les DIU au cuivre. [57, 58] Inversement, les EI liés au dispositif seul, comme les douleurs abdominales, n'étaient pas plus fréquents chez les patientes avec le DIU au lévonorgestrel que chez celles avec le DIU au cuivre. [57] De surcroît, la majorité des EI rapportés étaient connus depuis les premiers essais cliniques conduits à la fin des années 80.

Le pic de médiatisation a entraîné un « biais de notoriété », défini comme une altération de la probabilité de notification en réaction à une alerte et résultant en une fausse perception d'une association entre un médicament et un EI. [59] L'augmentation importante du délai de notification, de 5,5 mois avant à 21 mois après la médiatisation, a confirmé le biais de notoriété suggérant que la médiatisation a induit la déclaration d'EI précédemment négligés, ou du moins non signalés. Il est également probable que la campagne pour la notification menée sur les réseaux sociaux ait été accompagnée d'informations sur les différents moyens de signaler un EI (portail, mais aussi moyens plus anciens comme le contact direct aux CRPV par mail, courrier, fax ou téléphone).

Habituellement, les biais de notoriété font suite à des alertes provenant des agences de santé et ayant pour objectif de limiter l'exposition des patients à un risque d'EI et donc de réduire le risque de survenue d'un EI. Dans le cas présent, l'alerte a été lancée sur les réseaux sociaux et relayée par les médias. Des groupes de patientes ont par la suite encouragé une notification massive afin d'alerter la communauté médicale.

Malgré cela, l'une des préoccupations majeures des utilisatrices était l'absence d'information concernant ces EI au moment de la pose du DIU, et plus particulièrement de ceux potentiellement liés aux hormones. [51] Ce manque d'information ou manque d'information efficiente a été soulignée pour d'autres médicaments comme pour les pilules de 3^{ème} et 4^{ème} générations ou encore pour le valproate de sodium. [60, 61] Dans la situation du Mirena®, ce manque d'information a pu jouer un rôle important dans la notification massive survenue après la médiatisation.

Plus de 90 % des EI rapportés étaient déclarés en « Autre situation médicale grave » par les patientes, qui ont apprécié, par leur seul jugement, les conséquences des EI sur leur vie de famille, vie sociale et vie professionnelle (Annexe 5). L'influence des médias sur les tendances de

notification a été mise en évidence par plusieurs études, qui ont montré notamment que les EI rapportés par les patients fournissaient davantage d'informations sur l'impact des EI sur leur vie quotidienne. [62-64]

Plusieurs études ayant évalué le profil de sécurité des DIU au lévonorgestrel ont conclu que l'éducation et l'information du patient concernant les EI potentiels étaient essentielles. [65 – 67] Cela a notamment été illustré pour les saignements gynécologiques (oligoménorrhées, aménorrhées, polyménorrhées) qui constituaient l'une des préoccupations majeures des utilisatrices et qui peuvent constituer le premier motif d'arrêt d'utilisation de ces dispositifs. [66] Dans le même sens, Backman *et al.* ont démontré que les femmes ayant reçu l'information concernant une possible aménorrhée étaient plus satisfaites que les femmes n'ayant pas reçu cette information. [67]

Au-delà des leçons pouvant être tirées de ces données, de cette notification massive et de ses origines, cette étude a permis de réaliser une mise à jour du profil de sécurité du Mirena® grâce aux données de pharmacovigilance. Les principaux signaux détectés ont mis en évidence des fréquences de survenue potentiellement plus élevées que celles attendues pour des EI connus ou suspectés du Mirena® comme pour les troubles anxio-dépressifs, les troubles du désir sexuels, les alopecies et les céphalées.

Deux limites principales de cette étude nécessitent d'être soulignées en regard des résultats obtenus.

Premièrement, la grande majorité des signalements provenant de patients, la plupart des EI rapportés n'était pas confirmée médicalement et certains pouvaient ne pas totalement correspondre à l'effet rapporté. De plus, beaucoup de signalements présentaient une quantité importante de données non renseignées concernant les comorbidités, les médicaments concomitants ou les délais de notification. Seul le délai de notification a été utilisé dans cette étude, avec environ 17 % de données manquantes pour les signalements rapportés par les professionnels de santé et 44 % de données manquantes pour ceux rapportés par les patients. Comme ces derniers concernaient le plus souvent des EI anciens, il est possible que les délais de notification aient été sous-estimés par les patients.

Deuxièmement, les données de pharmacovigilance fournissent des incidences de notifications et non des incidences de survenue des événements ; ainsi les signaux identifiés devront être davantage investigués par des études complémentaires de pharmacoépidémiologie.

Enfin des données supplémentaires sont nécessaires pour les effets, rares mais graves, rapportés et pour lesquels peu d'éléments d'investigation médicale étaient mentionnés, ainsi que peu d'éléments sur la présence éventuelle de facteurs de risques connus (Annexe 5). Ces effets incluent en particulier les AVC et les pertes de la vision qui, en outre, n'ont pas été soulignés par les médias.

6) Conclusion et perspectives

Cette étude souligne l'importance de l'impact de la médiatisation sur la notification spontanée, spécialement quand celle-ci est facilitée par des outils spécifiques tels que le portail de signalement.

La situation du Mirena® a, entre autres, permis de générer des signaux concernant l'amplitude des fréquences des symptômes anxio-dépressifs et des troubles sexuels.

Ainsi les patients tendent progressivement à devenir la première source de notification, complémentaire à celle des professionnels de santé. Les résultats de cette étude sont en ce sens un appel au développement de programmes d'éducation à la notification, en particulier pour faire connaître les données indispensables à l'évaluation d'un signalement telle que la date de survenue de l'EI. Des initiatives existent déjà dans ce domaine pour les patients recevant des soins spécifiques, notamment *via* les associations de patients.

Il serait intéressant de développer un programme plus global, qui pourrait s'adresser à la population générale.

Bibliographie

1. Les 7 dates clés de la contraception en France. (page consultée le 12/01/2019). Le Point, [en ligne]. https://www.lepoint.fr/culture/les-7-dates-cles-de-la-contraception-en-france-27-12-2017-2182640_3.php
2. La contraception au fil du temps. (page consultée le 12/01/2019). Association nationale des centres d'IVG et de contraception, [en ligne]. <http://www.avortementancic.net/spip.php?article36>
3. Pilules estroprogestatives et risque thrombotique. (page consultée le 12/01/2019). Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, [en ligne]. [https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelles-ont-ete-les-principales-etapes-de-la-re-evaluation-des-pilules-estroprogestatives/\(offset\)/2](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelles-ont-ete-les-principales-etapes-de-la-re-evaluation-des-pilules-estroprogestatives/(offset)/2)
4. Bajos N, Bohet A, Le Guen M, Moreau C. La contraception en France : nouveau contexte, nouvelles pratiques ? (page consultée le 12/01/2019) Population & Sociétés. Numéro 492. Septembre 2012. [en ligne]. https://www.ined.fr/fichier/s_rubrique/19160/pes492.fr.pdf
5. Bajos N, Rouzaud-Cornabas M, Panjo H, Bohet A, Moreau C. La crise de la pilule en France : vers un nouveau modèle contraceptif ? (page consultée le 12/01/2019) Population & Sociétés. Numéro 511. Mai 2014. [en ligne]. https://www.ined.fr/fichier/s_rubrique/19893/population.societes.2014.511.crise.pilule.fr.pdf
6. Méthodes contraceptives : focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles. (page consultée le 20/01/2019) Haute Autorité de Santé. [en ligne]. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/synthese_methodes_contraceptives_format2clics.pdf
7. Prise en charge – Contraception. Vidal Recos. (page consultée le 20/01/2019). [en ligne]. https://www.vidal.fr/recommandations/1626/contraception/prise_en_charge/
8. Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire. Fiche Mémo. HAS. (page consultée le 20/01/2019). [en ligne]. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/10e_version_contraception_cardiop2-2207.pdf
9. Choisirsacontraception.fr. (page consultée le 20/01/2019). [en ligne]. <https://www.choisirsacontraception.fr>
10. Pharmacovigilance : assurer la sécurité d'emploi des médicaments. Organisation Mondiale de la Santé. (page consultée le 02/02/2019). [en ligne]. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6165f/s6165f.pdf>
11. Code de la Santé Publique. Article R.5121-150 (version à jour au 10 novembre 2012). <https://www.legifrance.gouv.fr>

12. Code de la Santé Publique. Article R.5121-161(version à jour au 10 novembre 2012). <https://www.legifrance.gouv.fr>
13. Code de la Santé Publique. Article R.5121-162(version à jour au 10 novembre 2012). <https://www.legifrance.gouv.fr>
14. Bonnes pratiques de pharmacovigilance - Février 2018. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (page consultée le 02/02/2019). [en ligne]. https://ansm.sante.fr/content/download/115483/1461439/version/1/file/BPPV-fevrier_2018.pdf
15. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Pharmacovigilance (page consultée le 02/02/2019) [en ligne]. <https://ansm.sante.fr/>
16. Directive 2010/84/UE du parlement européen et du conseil du 15 décembre 2010. (page consultée le 02/02/2019) [en ligne]. <https://eur-lex.europa.eu/>
17. Screening for adverse reactions in EudraVigilance. (page consultée le 02/02/2019) European Medicines Agency. [en ligne]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/screening-adverse-reactions-eudravigilance_en.pdf
18. Uppsala Monitoring Centre. (page consultée le 02/02/2019) [en ligne]. <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme/>
19. Bégau, B., Evreux, J. C., Jouglard, J., & Lagier, G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments: actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie*. 1985;40(2):111-118.
20. The use of WHO-UMC system for standardised case causality assessment. (page consultée le 02/02/2019). Uppsala Monitoring Centre [en ligne]. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf
21. Portail de signalement des événements sanitaires indésirables (page consultée le 02/02/2019) [en ligne]. https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil
22. Bulletin des vigilances N°74 du 12/07/2017. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (page consultée le 02/02/2019) [en ligne]. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5a7bea8c751c75671889fddcf2972f86.pdf
23. Bulletin des vigilances N°73 du 01/06/2017. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (page consultée le 02/02/2019) [en ligne]. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e96228fa46bb45d18e902a175a3b6a58.pdf

24. Bégau, B., Martin, K., Haramburu, F., & Moore, N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA*. 2002; 288(13): 1588-1588.
25. La relation des médecins avec les organismes publics de santé: perception, déclarations, informations (enquête TNS Sofres). 2013. Ministère des Solidarités et de la Santé (page consultée le 02/02/2019) [en ligne]. <https://solidarites-sante.gouv.fr/>
26. Alatawi, Y. M., & Hansen, R. A. Empirical estimation of under-reporting in the US food and drug administration adverse Event Reporting system (FAERS). *Expert opinion on drug safety*. 2017;16(7):761-767.
27. González-Rubio, F., Calderón-Larrañaga, A., Poblador-Plou, B., Navarro-Pemán, C., López-Cabañas, A., & Prados-Torres, A. Underreporting of recognized adverse drug reactions by primary care physicians: an exploratory study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2011;20(12):1287-1294.
28. Commission nationale de Pharmacovigilance - Enquête officielle relative aux hypertensions artérielles pulmonaires et aux troubles neuro-psychiatriques observés avec Médiator® (page consultée le 02/02/2019) Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [en ligne]. <https://www.ansm.sante.fr/content/download/4485/45873/version/5/file/cr060301.pdf>
29. Boutet, K., Frachon, I., Jobic, Y., Gut-Gobert, C., Leroyer, C., Carlhant-Kowalski, D. et al. Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex. *European Respiratory Journal*. 2009;33(3):684-688.
30. « Affaire du Médiator : le point si vous avez raté un épisode ». (page consultée le 02/02/2019) *Le Monde*. [en ligne] https://www.lemonde.fr/sante/article/2012/12/12/affaire-du-mediator-le-point-si-vous-avez-rate-un-episode_1804954_1651302.html
31. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2011/12/29/ETSX1119227L/jo/texte>
32. « La réforme du contrôle des médicaments adoptée par le Parlement. » (page consultée le 02/02/2019) *Le Monde*. [en ligne] http://www.lemonde.fr/politique/article/2011/12/20/la-reforme-du-controle-des-medicaments-adoptee-par-le-parlement_1620650_823448.html
33. Synthèse des données d'incidents déclarés chez les femmes porteuses d'implants PIP. (page consultée le 02/02/2019) Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [en ligne]. https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0f5479c95d4a35fcd87cd75ed48cd358.pdf

34. « Scandale des prothèses mammaires PIP : la Cour de cassation ordonne un nouveau procès » (page consultée le 02/02/2019) Le Monde. [en ligne]. https://www.lemonde.fr/police-justice/article/2018/10/10/scandale-des-protheses-mammaires-pip-la-cour-de-cassation-ordonne-un-nouveau-proces_5367542_1653578.html
35. Données PIP : mise à jour des signalements de matériovigilance. Juin 2016. (page consultée le 02/02/2019) Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [en ligne]. https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/2210716b2fb281a04ddb712e6027892e.pdf
36. RESIST (Réseau d'Entraide, Soutien et Informations sur la Stérilisation Tubaire). (page consultée le 02/02/2019) [en ligne]. <https://www.resist-france.org/>
37. « Implants ESSURE : une action de groupe lancée contre Bayer » (page consultée le 02/02/2019) La Croix. [en ligne] <https://www.la-croix.com/France/Justice/Implants-Essure-action-groupe-lancee-contre-Bayer-2018-03-28-1200927441>
38. Rapport bénéfice risque du dispositif de stérilisation définitive Essure® - 30 mai 2017 (page consultée le 02/02/2019). Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [en ligne] https://ansm.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/e23f36d50f236092fe2f6e2205d53348.pdf
39. Première évaluation du portail de signalement des événements sanitaires indésirables - Juin 2018 (page consultée le 02/02/2019) [en ligne]. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/premiere_evaluation_du_portail_des_signalements_juin2018.pdf
40. « La polémique sur le Lévothyrox expliquée en six points. » (page consultée le 02/02/2019) Le Monde. [en ligne] https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2017/09/07/pourquoi-le-medicament-levothyrox-fait-il-polemique_5182477_4355770.html
41. Enquête officielle Levothyrox® : rapport du 10/10/2017. (page consultée le 02/02/2019) Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [en ligne]. https://ansm.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/824c8f2d371ee7b39415859451dc6730.pdf
42. « Les plaignants du Levothyrox déboutés par la justice » (page consultée le 09/03/2019) La Croix [en ligne]. <https://www.la-croix.com/France/Justice/plaignants-Levothyrox-deboutes-justice-2019-03-05-1201006681>
43. Pharmacovigilance. (page consultée le 09/03/2019) LEEM. [en ligne]. <https://www.leem.org/pharmacovigilance>

44. « La pharmacovigilance dans le monde » (page consultée le 09/03/2019) Centre Régional de PharmacoVigilance Nord-Pas-de-Calais [en ligne]. <http://pharmacovigilance-npdc.fr/histoire-de-la-pharmacovigilance/>
45. Historique de la Pharmacovigilance (page consultée le 09/03/2019) Centre Régional de PharmacoVigilance Marseille Provence Corse [en ligne]. <http://fr.ap-hm.fr/site/crpv-mc/pharmacovigilance/historique>
46. Réorganisation des vigilances sanitaires 2013. (page consultée le 09/03/201) [en ligne]. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_JY_Grall_-_Reorganisation_des_vigilances_sanitaires.pdf
47. Baromètre Santé 2016 – Contraception. Santé Publique France. [en ligne]. <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1806.pdf>
48. Enquête officielle Mirena/Jaydess : rapport d'expertise du 05/10/2017. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [en ligne]. https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/870b979d84982fcd85ce14f03ae8755f.pdf
49. Données mensuelles et annuelles sur les médicaments remboursés par l'Assurance Maladie. (page consultée le 09/03/2019) Medic'AM Assurance Maladie. [en ligne]. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-2008-2013.php>
50. European Medicine Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 6-9 February 2017 [en ligne]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/05/WC500226848.pdf
51. « Une bombe dans l'utérus » : la mobilisation contre de nombreux effets secondaires du stérilet Mirena® prend de l'ampleur (page consultée le 23 avril 2018) LCI. [en ligne]. <https://www.lci.fr/sante/sterilet-mirena-une-bombe-dans-l-uterus-partie-de-facebook-la-mobilisation-contre-de-nombreux-effets-secondaires-prend-de-l-ampleur-2053822.html>
52. Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). Drug Saf. 1999 Feb;20(2):109–17.
53. Synthèse d'activité 2017. Agence nationale du médicament et des produits de santé. [en ligne]. https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/4a5a21a28490b2e07f1418f4e04d9f8a.pdf
54. Résumé des Caractéristiques du Produit – MIRENA 52mg. (version mise à jour le 30/01/2015) [en ligne]. <http://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0253242.htm>

55. Bosco-Lévy P, Gouverneur A, Langlade C, Miremont G, Pariente A. Safety of levonorgestrel 52mg intrauterine system compared to copper intrauterine device: a population-based cohort study. *Contraception*. 2019; [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.contraception.2019.02.011.
56. Slattery J, Morales D, Pinheiro L, Kurz X. Cohort Study of Psychiatric Adverse Events Following Exposure to Levonorgestrel-Containing Intrauterine Devices in UK General Practice. *Drug Saf*. 2018 May 21;41(10):951–958.
57. Andersson K, Odell V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception*. 1994 Jan;49(1):56–72.
58. Eisenberg DL, Schreiber CA, Turok DK, Teal SB, Westhoff CL, Creinin MD, et al. Three-year efficacy and safety of a new 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 2015 Jul;92(1):10–6.
59. Pariente A, Gregoire F, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Moore N. Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases: the notoriety bias. *Drug Saf*. 2007;30(10):891–8.
60. European Medicines Agency - News and Events - European Medicines Agency to review third- and fourth-generation combined oral contraceptives [en ligne]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/01/news_detail_001700.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
61. Angus-Leppan H, Liu RSN. Weighing the risks of valproate in women who could become pregnant. *BMJ*. 2018 Apr 18;361:k1596.
62. van Hunsel F, Passier A, van Grootheest K. Comparing patients' and healthcare professionals' ADR reports after media attention: the broadcast of a Dutch television programme about the benefits and risks of statins as an example. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 May;67(5):558–64.
63. Inácio P, Cavaco A, Airaksinen M. The value of patient reporting to the pharmacovigilance system: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(2):227–46.
64. Bonaldo G, Vaccheri A, D'Annibali O, Motola D. Safety profile of human papilloma virus vaccines: an analysis of the US Vaccine Adverse Event Reporting System from 2007 to 2017. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Mar;85(3):634–43.
65. Beatty MN, Blumenthal PD. The levonorgestrel-releasing intrauterine system: Safety, efficacy, and patient acceptability. *Ther Clin Risk Manag*. 2009 Jun;5(3):561–74.
66. Kailasam C, Cahill D. Review of the safety, efficacy and patient acceptability of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Patient Prefer Adherence*. 2008 Feb 2;2:293–302.

67. Backman T, Huhtala S, Luoto R, Tuominen J, Rauramo I, Koskenvuo M. Advance information improves user satisfaction with the levonorgestrel intrauterine system. *Obstet Gynecol.* 2002 Apr;99(4):608-13.

Annexe 1. Fiche dense vierge d'enregistrement des signalements dans la BNPV

SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Fiche N° : BX20180881(0)

N° Local :

Centre de : BORDEAUX

Dossier :

Type :

Date de notification : 09/04/18

Date dernière information : 09/04/18

PATIENT

Age :

Sexe :

Taille :

Poids :

Antécédent(s) :

Cause(s) de décès :

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité :

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
------------------	------	----------------------	-----------

MEDICAMENT(S)

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
Indication(s)														

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Examen	Date	Valeur	Unité	Valeur normale	Classification
--------	------	--------	-------	----------------	----------------

COMMENTAIRES

Description du cas:

Commentaires du notificateur :

Antécédent du patient :

Résultats d'examens complémentaires non structurés :

Annexe 2. Fiches Cerfa vierges pour la déclaration par le patient (1) ou un professionnel de santé (2) d'événement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé

(1) Déclaration par le patient



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

**DÉCLARATION PAR LE PATIENT
D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX
MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ**

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, **le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration**. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

Personne ayant présenté l'événement indésirable Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Sexe F M Poids _____ Taille _____ Date de Naissance _____ Ou Age au moment de l'effet _____ Antécédents du patient	Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable) Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ <div style="background-color: yellow; padding: 2px;"> Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament : par le nouveau né directement par la mère pendant l'allaitement par la mère durant la grossesse lors du _____ trimestre(s) <i>si disponible, indiquer la date des dernières règles</i> par le père </div>	Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Qualification _____
---	--	--

Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1						
2						
3						
4						
5						
6						

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexe

Événement indésirable Date de survenue _____ Jour mois année _____ Durée de l'effet _____ Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après	Evolution Guérison sans séquelle avec séquelles, lesquelles _____ en cours Sujet non encore rétabli Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...) NON OUI Préciser : _____
---	---

Description de l'événement indésirable et de son évolution

Bien décrire l'événement indésirable, les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas...), l'évolution en étant précis sur le déroulement des événements. Préciser également si :

- après la survenue de l'événement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
 - il y a eu disparition de l'événement après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
 - un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'événement indésirable après reprise
 - d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie ...) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment
- Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'examen biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)**

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'événement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site www.ansm.sante.fr.

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'eff et indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

Annexe 3. Article accepté pour publication dans Br J Clin Pharmacol. 2019.

Adverse events reported for levonorgestrel-releasing IUD Mirena® in France and impact of media coverage

Short running title: Levonorgestrel IUD adverse events

Claire Langlade^{1,2}, Amandine Gouverneur^{1,2}, Pauline Bosco-Lévy^{1,3}, Aurore Gouraud⁴, Marie-Christine Pérault-Pochat⁵, Johana Béné⁶, Ghada Miremont-Salamé^{1,2}, Antoine Pariente^{1,2} for the French Network of Pharmacovigilance Centres

¹ Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Centre, team PHARMACOEPIDEMIOLOGY, UMR 1219, Bordeaux, France

² CHU de Bordeaux, Pôle de santé publique, Service de Pharmacologie Médicale, Centre Régional de Pharmacovigilance de Bordeaux, Bordeaux, France

³ Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC1401, Bordeaux, France

⁴ CHU de Lyon, Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacotoxicologie, F-69000 Lyon, France

⁵ CHU de Poitiers, Pharmacologie clinique et vigilances, LNEC, INSERM U1084, F-86000 Poitiers, France

⁶ Centre de pharmacovigilance du Nord Pas de Calais, 1 place de Verdun 59037 Lille

Corresponding author

Dr Amandine Gouverneur

Service de Pharmacologie Médicale

CHU et Université de Bordeaux

Zone Nord Carreire - Bâtiment 1A - Case 36

146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux Cedex, France

Tel. +33 (0)5 57 57 46 59; Fax. +33 (0)5 57 57 46 60

E-mail: amandine.gouverneur@u-bordeaux.fr

1 **Abstract**

2

3 **Introduction:** In 2017, concerns regarding Adverse Events (AEs) associated with
4 levonorgestrel Intra-Uterine Device Mirena® were largely echoed in medias in France. This
5 resulted in a tremendous reporting of AEs to Pharmacovigilance Centres.

6 **Objectives:** The aim of this study was to describe the reporting of AEs regarding Mirena® in
7 France and to study the impact of media coverage on this reporting.

8 **Methods:** All cases reports involving Mirena® recorded in the French national
9 pharmacovigilance database from marketing (21/07/1995) until 04/08/2017 were extracted.
10 To allow studying the influence of mediatisation, reports were described separately for the
11 periods preceding and following the observed media coverage peak (15/05/2017).

12 **Results:** Overall, 3,224 reports were considered, 510 (15.8%) recorded before the media
13 coverage peak, and 2,714 (84.2%) after. Before the peak, 76.5% of reports originated from
14 health professionals; median time-to-report was of 5.5 months (IQR: 1.7-18.6), and median
15 number of AEs per report of 1 (min-max: 1-17). After the peak, 98.6% originated from
16 patients; median time-to-report was 21 months (IQR: 8.1-45.5), and median number of AEs
17 per report was 6 (min-max: 1-37). After the peak, most reports mentioned anxio-depressive
18 disorders (38.8% vs 10.6% before) or sexual disorders (47.3% vs 6.9%). Other emphasized
19 AEs were weight increase (42.3% vs 10.2%) and pain (gastrointestinal, 19.1% vs 3.5%;
20 musculoskeletal, 22.2% vs 4.5%).

21 **Conclusion:** This study highlighted the importance of mediatisation impact on spontaneous
22 reporting with changes concerning amounts of reports, type of reporter, and type of reported
23 AEs. For Mirena®, this led to generate signals regarding anxio-depressive and sexual
24 disorders.

25

26 **Statement 1:**

- 27 • Intra-uterine devices (IUD) are used by around one quarter of women using a
28 contraceptive method.
- 29 • IUD are considered to have a lower rate of adverse events (AEs) in comparison to oral
30 contraceptives.
- 31 • The mediatisation occurred in May 2017 resulted in a tremendous wave of reporting
32 of AEs from patients.

33

34 **Statement 2:**

- 35 • Reported adverse events involving Mirena® changed drastically after mediatisation
36 coverage and reporting modifications concerned adverse events type, seriousness,
37 amount, and reporter.
- 38 • After mediatisation, events were mostly patient-reported and essentially concerned
39 anxio-depressive or sexual disorders.
- 40 • This questioned the real frequency of these adverse events and advocated for their
41 search in Mirena® users.

42

43 **Key words:** Drug safety; Pharmacovigilance; Gynaecology/Obstetrics

44

1. Introduction

Levonorgestrel-releasing intra-uterine device (IUD) is a long-acting reversible method of contraception. Since 1990, the IUD Mirena® has been available in Europe; Mirena® releases locally 20 micrograms per day of levonorgestrel, a second-generation progestin that thickens cervical mucus and inhibits sperm motility and capacitation. Its atrophic effect on endometrium has also led to its use in endometriosis, endometrial hyperplasia or menorrhagia [1]. In France, IUDs (levonorgestrel-releasing or copper) are the second most used method for contraception and are used by around one quarter of women using a contraceptive method [2,3]. IUD is considered as one of the most effective and convenient reversible methods of contraception currently available, with lower rate of adverse events (AEs) in comparison to oral contraceptives [4–6]. As for all IUDs, the use of levonorgestrel-releasing IUD carries several risks including a risk of ectopic pregnancy, pelvic pain and device expulsion [1,6,7]. Other AEs have been described, in particular hormonal-related AEs, as weight gain, libido loss, abnormal bleeding (*e.g.* spotting, amenorrhea) and depression [1,8,9]. Nevertheless, studies have been performed that highlight a high satisfaction rate in women using levonorgestrel-releasing IUD [1].

In 2017, concerns regarding AEs associated with the use of levonorgestrel-releasing IUD (mainly Mirena®) emerged in Germany before spreading in France, first in social networks, then in traditional medias [10]. In Germany, some patients launched Facebook groups and completed a petition in February 2017, requesting the inclusion of AEs (mainly psychiatric: anxiety, panic attacks, mood changes, sleep disorders and restlessness) in the Summary of Product Characteristics (SPC) of all levonorgestrel IUDs. Claim was also related to the perceived limited information given at the moment the device was proposed and to the difficulty of accessing the information afterwards. After an analysis of the German pharmacovigilance national database, the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

(PRAC) requested an evaluation of the signals raised [10]. As a consequence, similar Facebook groups were constituted in France, and forums followed, after it gained sufficient volume in these, by women's press put an emphasis on different AEs including depression, irritability, asthenia, hair loss, dysmenorrhea, headache, abdominal pain, and loss of libido, in addition to those identified in Germany. While insisting on these potential safety issues and on the importance of reporting, electronic patient communities also widely invoked the lack of initial information about potential AEs of the device and the difficulty of compensating it by reading the SPC, often thrown away with the box at the time of the insertion [11]. The media coverage peak occurred in May 2017 with an apex around the 15th of May, which resulted in a tremendous wave of reporting of AEs from patients to French Pharmacovigilance Centres. Noticeably, this reporting mainly used the newly launched governmental web-portal for the reporting of AEs whatever the cause, which allows each and any to report straight to the French pharmacovigilance national system (<https://signalement.social-sante.gouv.fr>; date of launch: 13th March 2017) [12]. This situation led the French Agency for Medicines and Health Products Safety (*Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé* (ANSM)) to request the conduct of a pharmacovigilance national-level study to review the safety profile of levonorgestrel-releasing IUD marketed in France, Mirena® and Jaydess®.

The aim of this study was to evaluate the reporting of adverse events for Mirena® to the French Network of Pharmacovigilance Centres and to evaluate the influence of media coverage on this reporting. Due to the low number of reports concerning Jaydess®, this study focused on Mirena®.

2. Material and methods

2.1. Data Source

Data were extracted from the French national pharmacovigilance database (*Base Nationale de Pharmacovigilance* (BNPV)) [13,14]. This database includes all adverse drug reactions spontaneously reported to the French Regional Pharmacovigilance Centres since 1985, representing nearly 600,000 case reports. It is managed by the ANSM and supplied with data by all French Regional Pharmacovigilance Centres [13]. Adverse drug reaction spontaneously reported directly to the marketing authorisation holders were not available in this database. All reports are pharmacologically and medically reviewed by the French Regional Pharmacovigilance Centre teams before they are entered in the database. Each case report can include one or several AEs; all AEs are coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) classification [15].

2.2. Data extraction and selection

ANSM provided all case reports involving Mirena® recorded in the BNPV from marketing until August 2017, the 4th and in which Mirena® was considered as “suspect” or as an interacting drug according to the accountability World Health Organisation (WHO) criteria. Data available from case reports included: (i) patient data: sex, age; (ii) characteristics of the reported AEs: description of the AEs coded according to the MedDRA classification, seriousness; (iii) drugs involved (Mirena® and others): name, role in the AE (suspect, interacting, concomitant). Adverse events were defined as serious if they resulted in death, life-threatening condition, hospitalization or prolongation of hospitalization, persistent or significant disability/incapacity, congenital anomalies or birth defects, or were judged as other serious medical situation (*i.e.* resulting in specific medical care or considered to have significantly altered patients quality of life) [16].

2.3. Statistical analysis

A descriptive analysis of the reported cases was performed. Number and proportion were used for qualitative variables, and median and Inter-Quartile Range (IQR) for continuous ones. Reports were described in terms of type of reporter (health professional *vs* consumer), time-to-report (delay from date of onset to date of reporting), number of AEs per report, age and sex of the patient, and seriousness. AEs were classified according to MedDRA System Organ Class (SOC), High Level Term (HLT), and Preferred Term (PT). The descriptions were stratified according to the media coverage peak, occurred on May 2017 the 15th. The first period elapsed from marketing until May 2017 the 14th; the second ranged from May 2017 the 15th until the date data were extracted from the database (*i.e.* August 2017, the 4th). All these analyses were performed using SAS® statistical software (SAS Institute, version 9.4, Cary, NC).

3. Results

3.1. Population characteristics and overall description of case report

Among the 3,224 case reports identified for Mirena®, 510 (15.8%) were recorded before the media coverage peak and 2,714 (84.2%) after this. Most of reported cases were serious: 272 (53.3%) before the media coverage peak and 1,789 (65.9%) after the media coverage peak. Median age of patients was similar in the two studied periods (37 years, IQR: 32-42 *vs.* 36 years, 31-41).

3.2. Quantitative description of reporting for Mirena®, before and after the media peak

Before the media coverage peak, 76.5% of case reports (390/510) were notified by health professionals. This changed drastically after the media peak where 98.6% (2,675/2,714) of the case reports originated from patients.

Before the peak, serious cases mostly corresponded to AEs that had led to hospitalization or prolongation of existing hospitalization (55.2%) whereas after the peak, they mostly corresponded to AEs considered as clinically relevant by the reporter (93.3%; Table 1).

Within the case reports, the number of AEs (expressed in PT) and the number of SOCs considerably increased between the two periods. Before the media coverage peak, a median of 1 PT was coded by case report (min: 1; max: 17). It increased to 6 (min: 1; max: 37) after the media coverage peak (Table 1).

Regarding the time-to-report, the median time from the onset of adverse event to the reporting was 5.5 months (IQR: 1.7 vs 18.6) before and 21.0 months (IQR: 8.1 vs 45.5) after the media coverage peak (Table 1).

The launch of government web-portal did not result in increased reporting, yet the apex of the media coverage corresponded to the apex of declarations, proportionally to the total declarations (Figure 1).

3.3. Qualitative description of reporting for Mirena®, before and after the media coverage peak

Before the media coverage peak, the most frequently reported AEs were skin and subcutaneous tissue disorders (29.4%), and especially corresponded to events of acne (10.4%) and alopecia (9.0%). Other main reported events were psychiatric disorders (20.7%; including depressive disorders (10.6%) and sexual desire troubles (6.9%; mainly relating to libido decrease)), nervous system disorders (20.7%; including headaches (6.9%) and central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents (3.5%)), general disorders and administration site conditions (19.2%), and reproductive system and breast disorders (12.5%; including breast pain (3.3%) and vaginal discharge (0.6%)); AEs related to genital bleedings were heterogeneous: 1.8% concerned episodes of decreased menstruation and 2.9% concerned

increased menstruation. Within the other reported AEs, those related to pregnancy, puerperium and perinatal conditions represented 11.5% of all case reports and 17.6% of serious case reports; they included in particular ectopic pregnancy (4.3% of all reported AEs; Table 2).

After the media coverage peak, most reports mentioned AEs related to sexual desire disorders (47.3%), depressive disorders (38.8%), anxiety (32.1%), and emotional and mood disorders (25.5%). The modification in reporting was also accompanied by the emerging of reports for new types of AEs, in particular gastrointestinal and abdominal pains (19.1%), musculoskeletal and connective tissue pain and discomfort (22.2%), inner ear signs and symptoms (22.6%), physical examination procedures and organ system status, mainly corresponding to weight increase (42.3%), and asthenic conditions (48.0%; Table 2).

The other frequently reported events appeared similar to those reported before the peak, yet in larger proportions. They involved skin and subcutaneous tissue disorders (51.1%; including acne (13.9%), alopecia (28.5%) and hypertrichoses (13.9%)) and nervous system disorders (53.9%; including headaches (20.3%), memory loss (11.3%) and five (0.2%) central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents).

Finally, pregnancy, puerperium and perinatal conditions accounted for a limited proportion of the reports (1.4%; Table 2).

4. Discussion

The present work provides a new illustration of the effect of media attention on spontaneous reporting with changes concerning both the amount of reports, the type of the reporter, and the type of the reported events. The phenomenon was herein amplified by the echo found in social networks and the recent launch of a governmental web-reporting tool designed for both health professionals and patients. Altogether, this led to a tremendous increase in the number

of reports (from 510 reports over 25 years to more than 2,700 reports in three months), nature of reports (from a median number of 1 to 6 AEs per report), and reports origin with a rise of the proportion of patient reports from 23.3% to 98.6%.

If the governmental web-reporting tool clearly facilitated patients reporting concerning Mirena®, no significant increase in the number of reports was observed for other drugs over the period [17]. However, July and August 2017 also corresponded to the Levothyrox® scandal in France, with a significant increase in reports (around 17,000 cases), *via* the government web-portal yet also by mail (e-mail and post) [18]. Furthermore, the nature of reported AEs differed importantly between the two periods, patient reports including in most cases either the mention of anxio-depressive disorders either that of sexual ones. The reporting performed by patients after the peak also largely involved AEs, which were previously little reported by health professionals such as pain (gastrointestinal or musculoskeletal), alopecia, or headache. Almost all these events are described in the SPC. Moreover, the anxio-depressive safety signal was found in a population-based cohort study of the safety of Mirena® levonorgestrel IUD compared to copper IUD) and with another recent observational study [19,20].

The media coverage peak highlighted and broadcasted information about AEs of Mirena®, informing the users that their symptoms could be related to potential AEs of their levonorgestrel-releasing IUD they were unaware of. Indeed, many consumers reported long-standing symptoms, as depression, weight gain, abdominal pain or breast tenderness, which they had not attributed previously to their levonorgestrel-releasing IUD. Among reported AEs, potential hormonal-related AEs as headache, dysmenorrhea, depression, breast tenderness or weight gain were frequent. These AEs were consistent with those highlighted in the media, particularly dysmenorrhea, headache, abdominal pain or mood disorders. These AEs have been described in randomized clinical trials comparing levonorgestrel-releasing

IUD to copper IUD: patients with levonorgestrel-releasing IUD reported significantly more depression, acne, headache, weight change and breast tenderness in comparison to patients with copper IUD [9,21]. Conversely, device-related AEs as abdominal pain were not more frequent in levonorgestrel-releasing IUD users in comparison to copper IUD users [9].

Overall, most of the reported AEs were known since first clinical trials conducted at the end of 80s. The media coverage peak thus resulted in a marked “notoriety bias”, defined as an alteration in the balance of reporting between reactions due to an alert and resulting in the spurious perception of a drug-AEs association.[22] The important increase in time-to-report, from 5.5 months before to 21.0 months after the media coverage confirmed the notoriety bias suggesting that the mediatisation led to report events previously neglected (or at least not reported). It is also likely that the campaign for reporting supported on social network was accompanied by an information leading to a better knowledge of pre-existing reporting tools (patients could, before the web-portal, contact the Regional Pharmacovigilance Centres by phone, email, fax, or post). Usually, the notoriety bias follows alerts from health agencies, with the objective of limiting the exposure of patients at risk of AEs and thus reducing the risk of a given AE occurring. In the present case, the alert was launched on social media and accompanied by several testimonies, leading to a wave of comments and mistrust towards the medical community. To encourage the medical community to take this alert into account, a wave of reporting was encouraged by patient groups.

Despite this, a major concern of consumers was the absence of information about AEs at the time of IUD insertion, particularly hormonal-related AEs [11]. This lack of information or at least, of efficient information, has been highlighted for other types of care [23,24]. In the situation herein investigated, it might have played an important role in the massive patient-reporting that followed the media coverage peak. More than 90% of reports were declared to involve "Other serious (medical important events)", essentially owing to the reporter's

appraisal of the AEs consequences on patients' family, work or social life. Impact of social media on reporting trends has been highlighted in several studies, relating in particular that AEs reported by patients provided more insight into impact of AEs in daily life [25–27]. However, few studies involved active patients' group. The most important to date could potentially concern that raised for Levothyrox® in France, which was accompanied by a reporting wave of such importance that it modified the results of WHO analytics [18]. Several studies estimating the safety of levonorgestrel-releasing IUD concluded that patient education regarding potential AEs was essential [1,8,28]. This was illustrated for gynaecological bleedings, which constitute frequent concerns for women using levonorgestrel-releasing IUD, with either decrease bleeding, amenorrhea, or conversely increased bleeding that are the first reason for discontinuing using such devices [8]. Regarding this, Backman *et al.* demonstrated that women who received information about the possibility of amenorrhea were more satisfied than the less informed women [28].

Aside of this and the lessons to be taken from this reporting event and its origins, this study allowed performing an update of Mirena® safety assessment owing to pharmacovigilance data. The main signals arising from this were that of frequencies could potentially be much higher than expected for some known or suspected AEs of Mirena® such as of anxio-depressive disorders, sexual disorders, alopecia, or headache. Two main limitations need to be mentioned regarding the results for these events. First the corresponding reports mostly originated from patients and AEs were not medically confirmed; some of the cases can thus not fully correspond to the event reported. Overall patient reports presented with a higher amount of missing data for comorbidities, concomitant medications, and time to report. Only the latter was used in this study, with around 17% of missing data for healthcare professional reported events and around 44% for patient reported ones. As this patient reported cases concerned more ancient AEs, it might be that the time to report estimated for patient cases

was underestimated. Second, as pharmacovigilance data can only provide incidences of reporting and not incidences of occurrence for events, such signals should be investigated in complementary pharmacoepidemiology studies. Moreover, the analyses did not consider reports made to the marketing authorisation holders.

Further data are needed for other serious but much rarer events for which the medical investigation as informed in reports was often limited or mentioned the presence of other well-known risk factors. These included especially cerebrovascular accidents and vision loss, which had moreover not been specifically spotted in the media.

5. Conclusion

The present study highlighted the importance of mediatisation impact on spontaneous reporting, especially when patient-reporting is facilitated by specifically designed tools. For the situation of the IUD Mirena®, this led to generate signals regarding the magnitude of the frequency of anxio-depressive or sexual disorders for instance. As patients become progressively a primary source of reporting, valuable and complementary to that of professionals, these results are also a plea for the developing of education program on reporting, especially for the data necessary for the evaluation of a case, such as the onset date of the AE. Initiatives in this domain already exist for patients receiving specific cares. We believe more global ones should be envisioned, that would be available to the general population.

Acknowledgments

The authors acknowledge the 31 centres of the French pharmacovigilance network as well as the French Medicines Agency (*Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*).

Funding sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Disclosure of potential conflicts of interest

The study was conducted in the context of a national pharmacovigilance follow-up for which the Centre de Pharmacovigilance de Bordeaux was appointed by the French Medicines Agency (*Agence Nationale de Sécurité des Médicaments, ANSM*). The ANSM had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and the decision to submit the manuscript for publication. This publication represents the views of the authors and does not necessarily represent the opinion of the ANSM.

Dr. C. Langlade, Dr A. Gouverneur, Dr P. Bosco-Lévy, Dr A. Gouraud, Pr M-C. Pérault-Pochat, Dr Johana Béné, Dr G. Miremont, Pr A. Pariente, have no conflict of interest to disclose.

Pr A. Pariente is the coordinator of the French DRUGS-SAFE (DRUGS Systematized Assessment in real-liFe Environment) national platform of pharmacoepidemiology. This national platform is granted by the ANSM. This work is not part of the DRUGS-SAFE research programme (www.drugssafe.fr).

Data sharing

The data that support the findings of this study are available from the ANSM. Restrictions apply to the availability of these data, which were used under license for this study. Data are available from the authors with the permission of the ANSM.

REFERENCES

1. Beatty MN, Blumenthal PD. The levonorgestrel-releasing intrauterine system: Safety, efficacy, and patient acceptability. *Ther Clin Risk Manag.* 2009; 5: 561–74.
2. Santé publique France. [Les Françaises et la contraception : premières données du Baromètre santé 2016]. 2017. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Les-Francaises-et-la-contraception-premieres-donnees-du-Barometre-sante-2016>. Accessed December 20, 2018.
3. [Méthode contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles]. Paris, France: Haute Autorité de Santé. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/synthese_methodes_contraceptives_format2clics.pdf. Accessed December 20, 2018.
4. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception.* 2011; 83: 397–404.
5. Winner B, Peipert JF, Zhao Q, Buckel C, Madden T, Allsworth JE, *et al.* Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1998–2007.
6. Stoddard A, McNicholas C, Peipert JF. Efficacy and safety of long-acting reversible contraception. *Drugs.* 2011; 71: 969–80.
7. Nelson AL. LNG-IUS 12: a 19.5 levonorgestrel-releasing intrauterine system for prevention of pregnancy for up to five years. *Expert Opin Drug Deliv.* 2017; 14: 1131–40.
8. Kailasam C, Cahill D. Review of the safety, efficacy and patient acceptability of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Patient Prefer Adherence.* 2008; 2: 293–302.
9. Andersson K, Od lind V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception.* 1994; 49: 56–72.
10. European Medicine Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 6-9 February 2017. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/05/WC500226848.pdf. Accessed December 20, 2018.
11. [‘Une bombe dans l’utérus’ : la mobilisation contre de nombreux effets secondaires du stérilet Mirena prend de l’ampleur]. LCI. Available from: <https://www.lci.fr/sante/sterilet-mirena-une-bombe-dans-l-uterus-partie-de-facebook-la-mobilisation-contre-de-nombreux-effets-secondaires-prend-de-l-ampleur-2053822.html>. Accessed December 20, 2018.
12. [Portail de signalement des événements sanitaires indésirables]. Available from: https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil. Accessed December 20, 2018.
13. Moore N, Biour M, Paux G, Loupi E, Begaud B, Boismare F, *et al.* Adverse drug reaction monitoring: doing it the French way. *Lancet Lond Engl.* 1985; 2: 1056–8.

14. Moore N, Noblet C, Kreft-Jais C, Lagier G, Ollagnier M, Imbs JL. [French pharmacovigilance database system: examples of utilisation]. *Therapie*. 1995; 50: 557–62.
15. Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). *Drug Saf*. 1999; 20: 109–17.
16. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000; 356: 1255–9.
17. [Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rapport d'activité 2017].
18. Khouri C, Revol B, Lepelley M, Mallaret M, Cracowski J-L. Impact of the 'French Levothyrox crisis' on signal detection in the World Health Organization pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018; 27: 1427–8.
19. Bosco-Lévy P, Gouverneur A, Langlade C, Miremont G, Pariente A. Safety of levonorgestrel 52mg intrauterine system compared to copper intrauterine device: a population-based cohort study. *Contraception*. 2019; [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.contraception.2019.02.011.
20. Slattery J, Morales D, Pinheiro L, Kurz X. Cohort Study of Psychiatric Adverse Events Following Exposure to Levonorgestrel-Containing Intrauterine Devices in UK General Practice. *Drug Saf*. 2018; 41: 951-8.
21. Eisenberg DL, Schreiber CA, Turok DK, Teal SB, Westhoff CL, Creinin MD, et al. Three-year efficacy and safety of a new 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 2015; 92: 10–6.
22. Pariente A, Gregoire F, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Moore N. Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases: the notoriety bias. *Drug Saf*. 2007; 30: 891–8.
23. European Medicines Agency - News and Events - European Medicines Agency to review third- and fourth-generation combined oral contraceptives. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/01/news_detail_001700.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Accessed December 20, 2018.
24. Angus-Leppan H, Liu RSN. Weighing the risks of valproate in women who could become pregnant. *BMJ*. 2018; 361: k1596.
25. van Hunsel F, Passier A, van Grootheest K. Comparing patients' and healthcare professionals' ADR reports after media attention: the broadcast of a Dutch television programme about the benefits and risks of statins as an example. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 67: 558–64.
26. Inácio P, Cavaco A, Airaksinen M. The value of patient reporting to the pharmacovigilance system: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2017; 83: 227–46.

27. Bonaldo G, Vaccheri A, D'Annibali O, Motola D. Safety profile of human papilloma virus vaccines: an analysis of the US Vaccine Adverse Event Reporting System from 2007 to 2017. *Br J Clin Pharmacol.* 2019; 85: 634–43.
28. Backman T, Huhtala S, Luoto R, Tuominen J, Rauramo I, Koskenvuo M. Advance information improves user satisfaction with the levonorgestrel intrauterine system. *Obstet Gynecol.* 2002; 99: 608–13.

Table 1. Characteristics of included case reports before and after the media coverage peak (n=3,224)

Characteristics, <i>n</i> (%)	Before the media coverage peak, n=510	After the media coverage peak, n=2,714
Median age, years [IQR]	37 [32-42]	36 [31-41]
Missing data	32 (6.3)	215 (7.9)
Sex		
Male	2 (0.4)	0 (0.0)
Female	508 (99.6)	2711 (99.9)
Missing data	0 (0.0)	3 (0.1)
Reporter qualification		
Health professional ^a	390 (76.5)	38 (1.4)
Consumer	119 (23.3)	2675 (98.6)
Missing data	1 (0.2)	1 (0.0)
Seriousness		
Yes	272 (53.3)	1789 (65.9)
No	238 (46.7)	925 (34.1)
Seriousness criteria^b		
Death	3 (1.1)	0 (0.0)
Life-threatening	15 (5.5)	4 (0.2)
Caused/Prolonged hospitalization	150 (55.2)	106 (5.9)
Incapacity	7 (2.6)	26 (1.5)
Other serious medical situation	101 (37.3)	1665 (93.3)
Number of adverse events		
Preferred terms, median [min; max]	1 [1; 17]	6 [1; 37]
System organ class, median [min; max]	1 [1; 12]	5 [1; 17]
Median time-to-report, months [IQR]	5.5 [1.7; 18.6]	21.0 [8.1; 45.5]
Missing data	87 (17.1)	1203 (44.3)

^aCorresponded to physician, pharmacist, and other health professional; ^bPatients can have more than one seriousness criterion. IQR: interquartile range

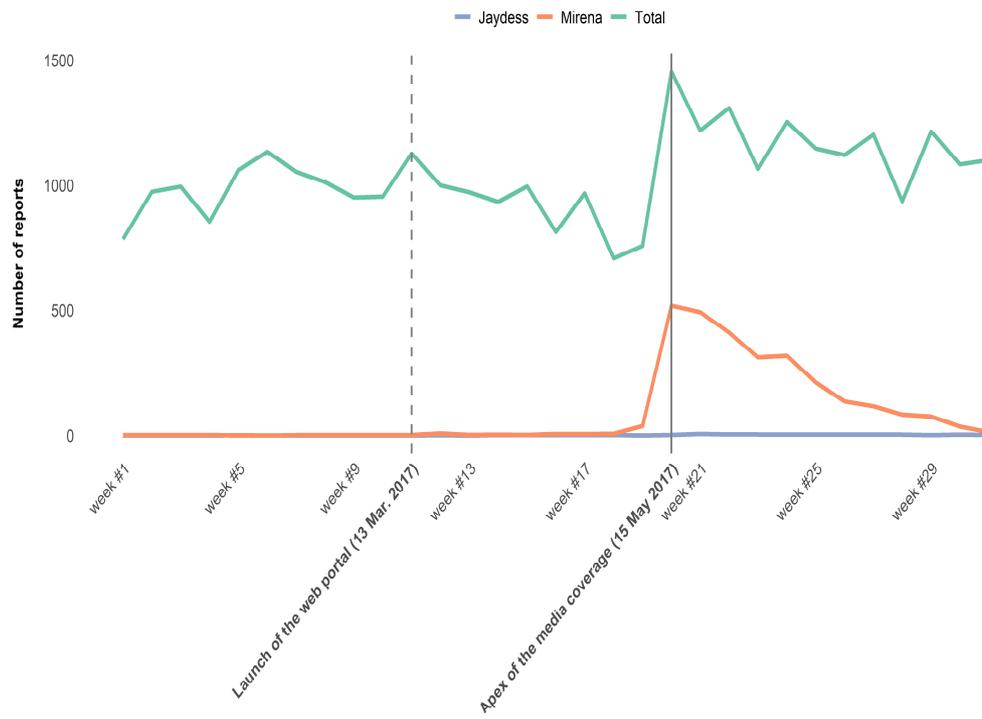
Table 2. Description of serious adverse drug reactions before and after the media coverage peak (n=3,224)

Characteristics, n (%)	Before the media coverage peak, n=510		After the media coverage peak, n=2714	
	No serious, n=238	Serious, n=272	No serious, n=925	Serious, n=1789
Cardiac disorders	6 (2.5)	8 (2.9)	101 (10.9)	245 (13.7)
Rate and rhythm disorders NEC	4 (1.7)	6 (2.2)	76 (8.2)	151 (8.4)
Cardiac signs and symptoms NEC	1 (0.4)	1 (0.4)	24 (2.6)	86 (4.8)
Ear and labyrinth disorders	9 (3.8)	7 (2.6)	200 (21.6)	425 (23.8)
Inner ear signs and symptoms	9 (3.8)	7 (2.6)	198 (21.4)	417 (23.3)
Skin and subcutaneous tissues disorders	105 (44.1)	45 (16.5)	487 (52.6)	900 (50.3)
Acnes	42 (17.6)	11 (4.0)	126 (13.6)	251 (14.0)
Alopecias	35 (14.7)	11 (4.0)	279 (30.2)	495 (27.7)
Hypertrichoses	15 (6.3)	3 (1.1)	138 (14.9)	239 (13.4)
Pruritus NEC	7 (2.9)	2 (0.7)	21 (2.3)	45 (2.5)
Urticarias	8 (3.4)	6 (2.2)	8 (0.9)	18 (1.0)
Reproductive system and breast disorders	42 (17.6)	22 (8.1)	404 (43.7)	794 (44.4)
Ovarian and fallopian tube cysts and neoplasms	5 (2.1)	4 (1.5)	53 (5.7)	158 (8.8)
Menstruation and uterine bleeding NEC	5 (2.1)	1 (0.4)	40 (4.3)	71 (4.0)
Menstruation with decreased bleeding	4 (1.7)	1 (0.4)	20 (2.2)	32 (1.8)
Menstruation with increased bleeding	4 (1.7)	2 (0.7)	28 (3.0)	51 (2.9)
Reproductive tract signs and symptoms NEC	4 (1.7)	6 (2.2)	45 (4.9)	100 (5.6)
Breast signs and symptoms	15 (6.3)	4 (1.5)	185 (20.0)	331 (18.5)
Vulvovaginal signs and symptoms	5 (2.1)	2 (0.7)	79 (8.5)	165 (9.2)
Nervous system disorders	49 (20.6)	57 (21.0)	507 (54.8)	957 (53.5)
Headaches NEC	20 (8.4)	15 (5.5)	198 (21.4)	354 (19.8)
Migraine headaches	19 (8.0)	7 (2.6)	201 (21.7)	404 (22.6)
Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents	0 (0.0)	18 (6.6)	1 (0.1)	4 (0.2)
Paresthesias and dysesthesias	5 (2.1)	3 (1.1)	90 (9.7)	191 (10.7)
Memory loss (excl dementia)	2 (0.8)	6 (2.2)	91 (9.8)	215 (12.0)
Neurological signs and symptoms NEC	3 (1.3)	3 (1.1)	19 (2.1)	49 (2.7)
Gastrointestinal disorders	30 (12.6)	16 (5.9)	335 (36.2)	648 (36.2)
Gastrointestinal and abdominal pains	9 (3.8)	9 (3.3)	196 (21.2)	323 (18.1)
Flatulence, bloating and distension	8 (3.4)	2 (0.7)	112 (12.1)	221 (12.4)
Nausea and vomiting symptoms	8 (3.4)	2 (0.7)	65 (7.0)	150 (8.4)

Table 2. Continued

Characteristics, n (%)	Before the media coverage peak, n=510		After the media coverage peak, n=2714	
	No serious, n=238	Serious, n=272	No serious, n=925	Serious, n=1789
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	11 (4.6)	48 (17.6)	9 (1.0)	28 (1.6)
Abortions spontaneous	0 (0.0)	5 (1.8)	0 (0.0)	4 (0.2)
Maternal complications of pregnancy NEC	0 (0.0)	22 (8.1)	0 (0.0)	13 (0.7)
Unintended pregnancies	3 (1.3)	11 (4.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	29 (12.2)	17 (6.3)	312 (33.7)	686 (38.3)
Muscle pains	6 (2.5)	4 (1.5)	58 (6.3)	128 (7.2)
Musculoskeletal and connective tissue pain and discomfort	17 (7.1)	6 (2.2)	193 (20.9)	410 (22.9)
Joint related signs and symptoms	6 (2.5)	8 (2.9)	98 (10.6)	189 (10.6)
Eye disorders	9 (3.8)	9 (3.3)	134 (14.5)	254 (14.2)
Partial vision loss	0 (0.0)	1 (0.4)	16 (1.7)	39 (2.2)
Visual disorders NEC	5 (2.1)	5 (1.8)	97 (10.5)	180 (10.1)
Psychiatric disorders	54 (22.7)	52 (19.1)	745 (80.5)	1569 (87.7)
Emotional and mood disturbances NEC	16 (6.7)	10 (3.7)	226 (24.4)	466 (26.0)
Anxiety symptoms	15 (6.3)	17 (6.3)	247 (26.7)	623 (34.8)
Depressive disorders	22 (9.2)	32 (11.8)	273 (29.5)	779 (43.5)
Sexual desire disorders	20 (8.4)	15 (5.5)	419 (45.3)	866 (48.4)
Investigations	38 (16.0)	24 (8.8)	378 (40.9)	782 (43.7)
Physical examination procedures and organ system status	34 (14.3)	20 (7.4)	373 (40.3)	774 (43.3)
Liver function analyses	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.4)	48 (17.6)	3 (0.3)	25 (1.4)
Reproductive tract and breast procedural complications	0 (0.0)	46 (16.9)	0 (0.0)	10 (0.6)
General disorders and administration site conditions	45 (18.9)	55 (20.2)	489 (52.9)	967 (54.1)
Complications associated with device NEC	1 (0.4)	6 (2.2)	1 (0.1)	4 (0.2)
Pain and discomfort NEC	2 (0.8)	4 (1.5)	36 (3.9)	124 (6.9)
Asthenic conditions	20 (8.4)	20 (7.4)	438 (47.4)	866 (48.4)
Oedema NEC	6 (2.5)	2 (0.7)	13 (1.4)	19 (1.1)
Therapeutic and nontherapeutic responses	8 (3.4)	19 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
General signs and symptoms NEC	9 (3.8)	5 (1.8)	25 (2.7)	34 (1.9)

NEC: *not elsewhere* classified



Annexe 4. Liste des dix PT les plus fréquemment retrouvés par SOC, dans les notifications Mirena®, selon la période de notification. Rapport d'expertise Mirena® – Jaydess® [48]

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

Ménométrorragie	3 (0,6)	10 (0,4)
SOC, Terme préférentiel (PT), n (%)	Avant le 15 mai 2017	Après le 15 mai 2017
Ménorragie	1 (0,2)	65 (2,4)
Métrorragie	4 (0,7)	48 (1,7)
Pertes vaginales	3 (0,6)	157 (5,7)
Sécheresse vulvovaginale	3 (0,6)	52 (1,9)
Affections du système nerveux		
Accident ischémique cérébral	13 (2,4)	0 (0)
Accident ischémique transitoire	4 (0,7)	4 (0,1)
Amnésie	7 (1,3)	213 (7,7)
Atteinte de la mémoire	2 (0,4)	88 (3,2)
Céphalée	37 (6,9)	556 (20,2)
Fourmillements	4 (0,7)	158 (5,7)
Migraine	25 (4,6)	595 (21,6)
Paresthésie	3 (0,6)	113 (4,1)
Perturbation de l'attention	1 (0,2)	69 (2,5)
Sensation vertigineuse	7 (1,3)	62 (2,3)
Thrombose veineuse cérébrale	3 (0,6)	0 (0,0)
Tremblement	4 (0,7)	28 (1,0)
Trouble de la parole	2 (0,4)	47 (1,7)
Affections gastro-intestinales		
Constipation	1 (0,2)	31 (1,1)
Diarrhée	0 (0,0)	20 (0,7)
Distension abdominale	9 (1,7)	338 (12,3)
Douleur abdominale	17 (3,2)	433 (15,7)
Douleur abdominale basse	2 (0,4)	79 (2,9)
Douleur abdominale haute	0 (0,0)	14 (0,5)
Dyspepsie	0 (0,0)	13 (0,5)
Dysphagie	2 (0,4)	5 (0,2)
Nausée	10 (1,9)	204 (7,4)
Saignement gingival	2 (0,4)	3 (0,1)
Trouble gastro-intestinal	2 (0,4)	45 (1,6)
Vomissement	1 (0,2)	27 (1,0)
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales		
Avortement	3 (0,6)	0 (0,0)
Avortement spontané	5 (0,9)	4 (0,1)
Contractions utérines anormales	0 (0,0)	14 (0,5)
Grossesse	15 (2,8)	2 (0,1)
Grossesse avec contraceptif	2 (0,4)	0 (0,0)
Grossesse extra-utérine	24 (4,5)	15 (0,5)
Grossesse extra-utérine rompue	3 (0,6)	0 (0,0)
Grossesse non programmée	2 (0,4)	0 (0,0)
Grossesse sur dispositif contraceptif	17 (3,2)	1 (0,0)
Hyperstimulation utérine	0 (0,0)	1 (0,0)
Hypertonie utérine	0 (0,0)	3 (0,1)
Hypotonie utérine	0 (0,0)	1 (0,0)
Incompétence cervicale	0 (0,0)	1 (0,0)

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

Investigations (suite)

Taux d'hormone anormal	0 (0,0)	4 (0,1)
pH gastrique diminué	0 (0,0)	2 (0,1)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Affection aggravée	8 (1,5)	10 (0,4)
Asthénie (10,3)	14 (2,6)	283
Douleur thoracique	0 (0,0)	34 (1,2)
Fatigue	28 (5,2)	1018 (37,0)
Fièvre	3 (0,6)	6 (0,2)
Gonflement périphérique	3 (0,6)	21 (0,8)
Inefficacité médicamenteuse	25 (4,6)	1 (0,0)
Kyste	1 (0,2)	47 (1,7)
Malaise	5 (0,9)	62 (2,3)
Œdème	4 (0,7)	14 (0,5)
Œdèmes périphériques	2 (0,4)	15 (0,5)
Pleurs	1 (0,2)	27 (1,0)
Réponse thérapeutique diminuée	4 (0,7)	0 (0,0)
Sensation d'état anormal	0 (0,0)	16 (0,6)

Annexe 5. Critères de gravité des notifications graves Mirena® selon la période (données BNPV au 4 Août 2017). Rapport d'expertise Mirena® - Jaydess® [48]

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

Annexe 6. Publications relatives à l'article

Communications affichées :

Langlade C., Gouverneur A., Bosco-Lévy P., Gouraud A., Pérault-Pochat M-C., Béné J., Miremont G., Pariente A. Reports of adverse events with levonorgestrel-releasing IUD Mirena in France before and after the 2017 media intense coverage. *Fundam Clin Pharmacol* 2018 ; 32 (Suppl. 1) : 30.

Langlade C., Gouverneur A., Bosco-Lévy P., Gouraud A., Pérault-Pochat M-C., Béné J., Miremont G., Pariente A. Reports of adverse events with levonorgestrel-releasing IUD Mirena in France before and after the 2017 media intense coverage. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2018 ; 27 (Suppl. 2) : 608.

Langlade C., Gouverneur A., Bosco-Lévy P., Gouraud A., Pérault-Pochat M-C., Béné J., Miremont G., Pariente A. Reports of adverse events with levonorgestrel-releasing IUD Mirena in France before and after the 2017 media intense coverage. *Drug Safety* 2018 ; 41 : 1227.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

RESUME en français

Introduction : En 2017, des préoccupations concernant les effets indésirables (EI) du dispositif intra-utérin au lévonorgestrel Mirena® ont été médiatisées en France. Cette médiatisation a entraîné une vague massive de notifications d'EI aux centres de Pharmacovigilance.

Objectif : Cette étude a pour objectif de décrire la notification des EI concernant le Mirena® et l'impact de la médiatisation sur cette notification.

Méthode : Tous les signalements impliquant le Mirena® enregistrés dans la base nationale française de Pharmacovigilance depuis sa mise sur le marché (21/07/1995) jusqu'au 04/08/2017 ont été extraits. Afin d'évaluer l'impact de la médiatisation, les signalements ont été décrits en séparant la période précédant, et celle suivant le pic de médiatisation (15/05/2017).

Résultats : Au total, 3224 signalements ont été analysés, 510 (15,8 %) enregistrés avant le pic de médiatisation et 2714 (84,2 %) après. Avant le pic, 76.5% des signalements provenaient de professionnels de santé; la médiane du délai de notification était de 5.5 mois (IIQ: 1.7-18.6), et celle du nombre d'EI rapportés par signalement était de 1 (min-max: 1-17). Après le pic, 98.6% des signalements provenaient de patientes; la médiane du délai de notification était de 21 mois (IIR: 8.1-45.5), et celle du nombre d'EI par signalement de 6 (min-max: 1-37). Après le pic, la majorité des signalements mentionnaient des troubles anxio-dépressifs (38.8% vs 10.6% avant) ou sexuels (47.3% vs 6.9%); d'autres EI étaient plus largement rapportés comme prise de poids (42.3% vs 10.2%) et douleurs (gastro-intestinales, 19.1% vs 3.5%; musculosquelettiques, 22.2% vs 4.5%).

Conclusion : Cette étude souligne l'importance de l'impact de la médiatisation sur la notification spontanée avec des changements concernant la quantité de signalements, le type de notificateur, le type et le nombre d'EI. Cette notification a généré des signaux concernant les troubles anxio-dépressifs et sexuels associés au Mirena®.

TITRE et RESUME en anglais

Adverse events reported for levonorgestrel-releasing IUD Mirena® in France and impact of media coverage

Introduction: In 2017, concerns regarding Adverse Events (AEs) associated with levonorgestrel Intra-Uterine Device Mirena® were largely echoed in medias in France. This resulted in a tremendous reporting of AEs to Pharmacovigilance Centres.

Objectives: The aim of this study was to describe the reporting of AEs regarding Mirena® in France and to study the impact of media coverage on this reporting.

Methods: All cases reports involving Mirena® recorded in the French national pharmacovigilance database from marketing (21/07/1995) until 04/08/2017 were extracted. To allow studying the influence of mediatisation, reports were described separately for the periods preceding and following the observed media coverage peak (15/05/2017).

Results: Overall, 3,224 reports were considered, 510 (15.8%) recorded before the media coverage peak, and 2,714 (84.2%) after. Before the peak, 76.5% of reports originated from health professionals; median time-to-report was of 5.5 months (IQR: 1.7-18.6), and median number of AEs per report of 1 (min-max: 1-17). After the peak, 98.6% originated from patients; median time-to-report was 21 months (IQR: 8.1-45.5), and median number of AEs per report was 6 (min-max: 1-37). After the peak, most reports mentioned anxio-depressive disorders (38.8% vs 10.6% before) or sexual disorders (47.3% vs 6.9%). Other emphasized AEs were weight increase (42.3% vs 10.2%) and pain (gastrointestinal, 19.1% vs 3.5%; musculoskeletal, 22.2% vs 4.5%).

Conclusion: This study highlighted the importance of mediatisation impact on spontaneous reporting with changes concerning amounts of reports, type of reporter, and type of reported AEs. For Mirena®, this led to generate signals regarding anxio-depressive and sexual disorders.

DISCIPLINE: Pharmacovigilance

MOT-CLES: Contraception; Médias sociaux; Pharmacovigilance

LABORATOIRE: Service de Pharmacologie Médicale -Université de Bordeaux - 146, rue Léo Saignat - 33076 Bordeaux