

# **Conséquences du passage à la nouvelle formule du Lévothyrox en France**

## **Etude de pharmaco-épidémiologie**

**à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS)**

Rapport Final

Juin 2019

**Etude réalisée par le Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE :**

Rosemary DRAY-SPIRA, Sandrine COLAS, Marion BERTRAND, Mahmoud ZUREIK

## **Remerciements**

Aux experts scientifiques indépendants qui ont contribué à ce travail :

- Mme le Dr Clara BOUCHE, Endocrinologue, Hôpital Lariboisière (Paris)
- Mme le Dr Lise DURANTEAU, Endocrinologue-Gynécologue, Hôpital de Bicêtre (Le Kremlin-Bicêtre)
- Mme le Dr Mathilde FRANÇOIS, Médecin généraliste (Montigny le Bretonneux)
- Mme Vanessa PAULY, Ingénieur statisticienne, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (Marseille)
- Mme le Dr Elisabeth POLARD, Pharmacologue-Pharmacovigilant, Centre Hospitalier Universitaire de Rennes (Rennes)

## **Conflits d'intérêt**

Les experts sollicités n'ont pas déclaré de conflit d'intérêt.

Aucun membre d'EPI-PHARE ayant participé à l'étude n'a déclaré de conflit d'intérêt.

## SOMMAIRE

|  |    |
|--|----|
| RESUME .....   | 5  |
| INTRODUCTION .....   | 8  |
| OBJECTIFS .....  | 9  |
| MATERIEL ET METHODES .....   | 10 |
| Design de l'étude .....  | 10 |
| Sources de données .....   | 10 |
| Population d'étude .....   | 11 |
| Caractéristiques d'intérêt à l'inclusion .....   | 14 |
| Suivi dans l'étude .....   | 15 |
| Evènements d'intérêt .....   | 15 |
| Analyses statistiques .....  | 17 |
| RESULTATS .....  | 19 |
| 1- Population incluse et suivi dans l'étude .....  | 19 |
| 1-1. Population traitée par Lévothyrox .....   | 19 |
| 1-2. Population témoin .....   | 21 |
| 2- Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion .....   | 21 |
| 2-1. Population traitée par Lévothyrox .....   | 21 |
| 2-2. Population témoin .....   | 27 |
| 3- Conséquences du passage à la nouvelle formule du Lévothyrox sur la prise en charge de<br>l'affection thyroïdienne ..... | 27 |
| 3-1. Conséquences sur le traitement thyroïdien .....   | 27 |
| 3-2. Conséquences sur les recours aux dosages de TSH .....   | 28 |
| 4- Risques associés au passage à la nouvelle formule du Lévothyrox .....   | 29 |
| 4-1. Hospitalisations et décès .....   | 29 |
| 4-2. Arrêts de travail .....   | 33 |
| 4-3. Recours aux soins ambulatoires .....  | 35 |
| 4-4. Consommations médicamenteuses .....   | 41 |
| DISCUSSION .....   | 52 |
| Synthèse des principaux résultats .....  | 52 |
| Interprétation des résultats à la lumière des autres informations disponibles .....  | 53 |
| Forces et limites de l'étude .....   | 55 |
| CONCLUSION .....   | 57 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....  | 58 |

|   |    |
|---|----|
| ANNEXES.....  | 59 |
| Annexe 1 - Codes CIP des médicaments à base de lévothyroxine .....  | 60 |
| Annexe 2 – Critères de définition de l’indication du traitement par lévothyroxine .....   | 64 |
| Annexe 3 - Codes d’identification des comorbidités.....   | 66 |
| Annexe 4 - Codes d’identification des comédications .....   | 69 |
| Annexe 5 - Codes d’identification des recours aux soins ambulatoires et des arrêts de travail .....   | 71 |
| Annexe 6 – Caractéristiques de la population traitée par Lévothyrox à l’inclusion, selon le mois d’inclusion .....  | 72 |
| Annexe 7 – Caractéristiques de la population témoin à l’inclusion .....   | 74 |
| Annexe 8 – Risques de survenue des événements d’intérêt en 2017 <i>versus</i> en 2016 dans la population traitée par Lévothyrox et dans la population témoin..... | 76 |
| Annexe 9 – Analyse de sensibilité excluant les personnes traitées par antidiabétiques oraux de la population traitée par Lévothyrox .....                         | 79 |
| Annexe 10 – Risques de survenue des événements d’intérêt à 2 mois et à 4 mois de suivi .....  | 82 |
| Annexe 11 – Risques de survenue des événements d’intérêt selon le maintien ou non au cours du suivi du traitement délivré à l’inclusion .....                     | 85 |

# RESUME

## Contexte

En France, de l'ordre de 3 millions de personnes utilisent un produit à base de lévothyroxine. Début 2017, la seule spécialité à base de lévothyroxine disponible sous forme de comprimés était le Lévothyrox (commercialisé par le laboratoire Merck). Fin mars 2017, une nouvelle formule du Lévothyrox (Lévothyrox NF) a été mise à disposition en remplacement de l'ancienne formule (AF). A partir du début de l'été 2017, de nombreuses personnes utilisant la nouvelle formule du Lévothyrox se sont plaintes d'effets indésirables, donnant lieu à un très grand nombre de signalements au système de pharmacovigilance et à une importante vague de médiatisation. L'analyse fine des données de pharmacovigilance a montré un profil clinique d'effets indésirables rapportés semblable avec la nouvelle formule comparé à l'ancienne, mais avec une fréquence de signalements « totalement inattendue ». Cependant, cette analyse ne permet pas de proposer d'hypothèse pour expliquer la survenue de ces effets, et notamment de les attribuer à un éventuel problème de sécurité spécifiquement lié à la nouvelle formule du Lévothyrox.

Afin d'objectiver et quantifier un éventuel risque pour la santé spécifiquement en lien avec l'utilisation d'un produit de santé, il est nécessaire de comparer l'état de santé d'une population exposée à ce produit à celui d'une population de référence qui n'y est pas exposée, mais dont toutes les autres caractéristiques sont les plus proches possibles de celles de la population exposée. C'est cette démarche qui a été effectuée dans l'étude de pharmaco-épidémiologie présentée dans ce rapport, qui a consisté à comparer, à caractéristiques sociodémographiques et médicales identiques, l'état de santé des personnes exposées à la nouvelle formule du Lévothyrox en France en 2017 à celui de personnes traitées par l'ancienne formule du Lévothyrox l'année précédente.

## Objectifs

L'objectif général de l'étude était d'évaluer, par une approche comparative, les conséquences du passage à la nouvelle formule du Lévothyrox à l'échelle de l'ensemble de la population traitée en France.

De façon plus spécifique, il s'agissait de :

- Décrire les conséquences du passage au Lévothyrox NF sur la prise en charge de l'affection thyroïdienne ;
- Mesurer l'impact à court terme du passage au Lévothyrox NF sur l'état de santé et le recours aux soins.

## Méthodes

L'étude a été réalisée à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS, anciennement SNIIRAM), comprenant les données nationales exhaustives de remboursement de soins de ville (DCIR) et d'hospitalisation (PMSI) de l'ensemble des individus couverts par l'Assurance Maladie en France, quel que soit le régime de sécurité sociale.

L'ensemble des personnes ayant bénéficié d'au moins une délivrance remboursée de Lévothyrox au cours des mois d'avril, mai ou juin 2016 et/ou 2017, et âgées de 18 à 85 ans au moment de la délivrance, étaient éligibles. La population éligible a été divisée aléatoirement en deux groupes d'exposition indépendants : un groupe AF (2016) constitué de patients ayant eu au moins une délivrance remboursée de Lévothyrox AF en avril, mai ou juin 2016 ; et un groupe NF (2017) constitué d'autres patients ayant eu au moins une délivrance remboursée de Lévothyrox NF en avril, mai ou juin 2017. Les patients des deux groupes ont été individuellement appariés sur : la date index (jour/mois) de délivrance du Lévothyrox (correspondant à la date de la première délivrance de Lévothyrox NF des patients du groupe Lévothyrox NF), les caractéristiques sociodémographiques et les caractéristiques de la prise en charge de l'affection thyroïdienne à la date index. Pour chaque patient inclus, la date index de délivrance du Lévothyrox (AF ou NF) a été considérée comme la date d'inclusion dans l'étude. Les sujets ont été suivis depuis la date d'inclusion jusqu'au 31 décembre de la même année, soit jusqu'au 31/12/2016 pour les patients du groupe AF et jusqu'au 31/12/2017 pour les patients du groupe NF.

Les analyses statistiques ont consisté à :

- Décrire les conséquences du passage à la nouvelle formule du Lévothyrox sur la prise en charge de l'affection thyroïdienne en comparant les indicateurs de prise en charge de l'affection thyroïdienne (caractéristiques du traitement thyroïdien, recours aux dosages de TSH) au cours du suivi entre les patients du groupe NF et ceux du groupe AF
- Mesurer les risques associés au passage à la nouvelle formule du Lévothyrox :

Le risque de survenue de chaque indicateur de santé et de recours aux soins d'intérêt (hospitalisations, décès, arrêts de travail, recours aux soins ambulatoires, consommations médicamenteuses) au cours du suivi a été comparé entre les patients du groupe NF et ceux du groupe AF en estimant pour chaque indicateur le Hazard Ratio (HR) - ou rapport de risques - pour le groupe NF *versus* le groupe AF par des modèles de Cox conditionnels multivariés ajustés sur les indicateurs individuels d'état de santé à l'inclusion.

De plus, afin de tenir compte d'éventuelles variations conjoncturelles entre 2016 et 2017 dans les indicateurs utilisés, qui concerneraient une population plus large que celle traitée par Lévothyrox, l'ampleur des différences mesurées entre les deux groupes de patients traités par Lévothyrox a été mise en perspective avec les différences dans les mêmes indicateurs mesurées entre les années 2016 et 2017 dans une population « témoin » constituée d'un échantillon aléatoire de près de 250 000 patients recevant des antidiabétiques oraux, non traités par Lévothyrox, dont la distribution en termes d'âge, de sexe et de date de délivrance du traitement était similaire à celle de la population traitée par Lévothyrox incluse.

Pour chaque indicateur de santé et de recours aux soins d'intérêt, une analyse de sensibilité excluant les personnes sous traitement antidiabétique oral de la population traitée par Lévothyrox a été conduite.

En outre, les analyses complémentaires suivantes ont été réalisées :

- Comparaison du risque de survenue de chaque indicateur de santé et de recours aux soins d'intérêt au cours du suivi entre les patients traités par Lévothyrox NF et ceux traités par Lévothyrox AF, séparément selon l'âge, le sexe et la dose de Lévothyrox à l'inclusion ;
- Comparaison du risque de survenue de chaque indicateur de santé et de recours aux soins d'intérêt entre les patients traités par Lévothyrox NF et ceux traités par Lévothyrox AF, restreinte aux 2 ou aux 4 premiers mois suivant l'inclusion ;
- Comparaison du risque de survenue de chaque indicateur de santé et de recours aux soins d'intérêt parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF, séparément selon le maintien ou non du traitement par Lévothyrox NF au cours du suivi ;
- Comparaison du risque d'hospitalisation ou décès au cours du suivi entre les patients traités par Lévothyrox NF et ceux traités par Lévothyrox AF, séparément selon l'existence de comorbidités à l'inclusion ;
- Comparaison du risque de recours aux soins ambulatoires au cours du suivi entre les patients traités par Lévothyrox NF et ceux traités par Lévothyrox AF, selon le mois de suivi ;
- Comparaison du risque de consommation de psychotropes et de médicaments des pathologies cardiovasculaires au cours du suivi entre les patients traités par Lévothyrox NF et ceux traités par Lévothyrox AF, séparément selon l'existence d'une consommation de ces médicaments à l'inclusion.

## Résultats

Un total de 2 075 106 individus ont été inclus dans l'étude : 1 037 553 sujets dans le groupe AF (2016) et 1 037 553 sujets dans le groupe NF (2017). La grande majorité des patients étaient des femmes (85,7%), et l'âge moyen était de 61,6 ans. L'information sur l'indication du traitement par lévothyroxine n'était disponible que pour un peu plus de la moitié des patients (51,5%) : il s'agissait d'une hypothyroïdie dans 43,9% des cas, d'un cancer de la thyroïde dans 5,8% des cas, et d'une hyperthyroïdie sans notion d'hypothyroïdie dans 1,8% des cas. La dose quotidienne moyenne de lévothyroxine était légèrement supérieure à 100 µg. Ces caractéristiques étaient similaires entre les patients des groupes AF et NF.

La durée de suivi dans l'étude était de 7,5 mois en moyenne (minimum : 6 mois ; maximum : 9 mois), similaire entre les 2 groupes.

### *Conséquences du passage à la nouvelle formule du Lévothyrox sur la prise en charge de l'affection thyroïdienne*

Les résultats mettent en évidence une moindre fréquence de maintien du traitement par Lévothyrox suite au passage à la nouvelle formule (fin 2017, de l'ordre de 80% des patients avaient poursuivi la spécialité qui leur avait été délivrée à l'inclusion *versus* plus de 97% fin 2016). Cette différence est essentiellement due au passage à d'autres spécialités à base de lévothyroxine disponibles à partir d'octobre 2017 dans le cadre de la diversification de l'offre (alors qu'auparavant aucune alternative au Lévothyrox n'était disponible en France). Ainsi, fin 2017 18% des patients qui avaient initié le Lévothyrox NF entre avril et juin étaient passés à une autre spécialité. Les arrêts de délivrance de traitement par lévothyroxine en France, bien que plus fréquents en 2017 qu'en 2016 (1,9% *versus* 1,4%), sont restés relativement rares. Par ailleurs, les résultats mettent en

évidence une nette augmentation de la fréquence des dosages de TSH suite au passage à la nouvelle formule (de 1,17 dosage par patient en moyenne en 2016 à 1,53 en 2017, soit +31%). L'extrapolation de ces chiffres à l'ensemble de la population traitée en France (3 millions de personnes environ) conduit à estimer qu'en 2017, ce sont de l'ordre de 1 080 000 dosages de TSH supplémentaires qui auraient été réalisés suite au passage à la nouvelle formule du Lévothyrox. L'augmentation des recours aux dosages de TSH était attendue compte tenu de la recommandation faite aux professionnels de santé de surveiller l'équilibre thyroïdien chez certaines catégories de patients lors du changement de formule.

#### *Risques associés au passage à la nouvelle formule du Lévothyrox*

Les résultats ne fournissent pas d'argument en faveur d'un risque augmenté de problèmes de santé graves au cours des mois suivant l'initiation du Lévothyrox NF. En effet, ils ne mettent pas en évidence d'augmentation de survenue d'hospitalisations ou de décès parmi les patients traités par Lévothyrox NF en 2017 comparé aux patients traités par Lévothyrox AF en 2016. Une légère augmentation (+2%) des arrêts de travail d'au moins 7 jours est mise en évidence entre 2016 et 2017 parmi les patients traités par Lévothyrox, toutefois cette augmentation apparaît similaire à celle observée au cours de la même période dans la population « témoin » constituée de patients traités par antidiabétiques oraux. De même, l'évolution entre 2016 et 2017 des consommations de médicaments utilisés pour traiter des symptômes somatiques tels que ceux notifiés en pharmacovigilance (antalgiques, corticoïdes/antihistaminiques, traitements de l'hypotension orthostatique, antimigraineux, antivertigineux, antidiarrhéiques) est similaire parmi les patients traités par Lévothyrox et dans la population témoin.

En revanche, les résultats mettent en évidence une augmentation des recours aux soins ambulatoires et de certaines consommations médicamenteuses en lien avec le passage à la nouvelle formule du Lévothyrox. Ainsi, parmi les patients traités par Lévothyrox le nombre de consultations médicales (toutes spécialités confondues) a augmenté de 2% entre 2016 et 2017 (de 6,1 à 6,2 consultations en moyenne sur l'ensemble du suivi). L'extrapolation à l'ensemble de la population traitée en France conduit à estimer qu'en 2017, de l'ordre de 360 000 consultations médicales supplémentaires auraient été effectuées suite au passage à la nouvelle formule du Lévothyrox. Cette augmentation, qui a tout particulièrement concerné les recours auprès de médecins généralistes et d'endocrinologues, s'est concentrée sur la période d'août à octobre 2017, et ce quel que soit le mois d'initiation du Lévothyrox NF. Probable corollaire de cette augmentation, il apparaît que les renouvellements de traitements chroniques (antidépresseurs, antihypertenseurs, hypolipémiants, antiagrégants plaquettaires) ont légèrement augmenté en lien avec le passage à la nouvelle formule du Lévothyrox. Par ailleurs, une légère diminution (-2%) de la consommation de benzodiazépines est mise en évidence entre 2016 et 2017 parmi les patients traités par Lévothyrox. Toutefois, cette baisse apparaît moins marquée que celle observée au cours de la même période dans la population témoin (-6%), elle doit donc s'interpréter comme une augmentation relative de la consommation de benzodiazépines en lien avec le passage à la nouvelle formule du Lévothyrox.

L'ensemble des résultats reste inchangé après exclusion des personnes traitées par antidiabétiques oraux de la population traitée par Lévothyrox. En outre, les résultats sont généralement identiques quels que soient l'âge, le sexe et la dose de Lévothyrox à l'inclusion, et ils apparaissent très proches de ceux rapportés au niveau global lorsque l'analyse est restreinte à la période précoce des 2 ou des 4 premiers mois de suivi ou aux patients du groupe NF ayant poursuivi le traitement par Lévothyrox NF tout au long du suivi. Parmi les patients du groupe NF ayant changé de spécialité ou eu un arrêt des délivrances de traitement par lévothyroxine en France au cours du suivi, les différences par rapport aux patients traités par Lévothyrox AF en 2016 apparaissent un peu plus marquées en termes d'arrêts de travail, de recours aux soins ambulatoires et de consommations médicamenteuses, mais on n'observe pas plus d'hospitalisations.

#### Conclusion

Cette étude ne met pas en évidence d'augmentation de survenue de problèmes de santé graves (décès, hospitalisations, arrêts de travail d'au moins 7 jours) ou de consommation de médicaments utilisés pour traiter des symptômes somatiques tels que ceux notifiés en pharmacovigilance (antalgiques, corticoïdes/antihistaminiques, traitements de l'hypotension orthostatique, antimigraineux, antivertigineux, antidiarrhéiques) en lien avec le passage à la nouvelle formule du Lévothyrox en France. En revanche, elle montre une nette augmentation des recours aux soins ambulatoires concentrée sur la période d'août à octobre 2017 et une hausse relative de l'utilisation de certains médicaments comme les benzodiazépines suite au passage à la nouvelle formule du Lévothyrox.

Ces résultats ne fournissent pas d'argument en faveur d'une toxicité propre de la nouvelle formule du Lévothyrox. Ils reflètent plutôt les difficultés rencontrées par certains patients lors du changement de formule, comme cela a été rapporté à travers les notifications au dispositif de pharmacovigilance ou dans l'expression publique des patients portant notamment sur le manque d'information sur le changement de formulation.

## INTRODUCTION

Les hormones thyroïdiennes T3 et T4 sont des substances synthétisées par la thyroïde, transportées dans le sang et qui diffusent dans toutes les parties du corps. Elles influent sur de nombreuses fonctions de l'organisme : de manière générale, elles contribuent à la production d'énergie, de chaleur ou encore à l'utilisation des éléments issus de l'alimentation, ainsi que sur le rythme cardiaque. Elles agissent sur les muscles, le cœur, la mémoire, le tube digestif, la peau, les cheveux ; elles contribuent également au fonctionnement du système nerveux et à l'entretien de l'os. Leur production est régulée par la TSH (pour Thyroid Stimulating Hormone, aussi appelée hormone thyroïdienne ou thyroïdostimuline), une hormone synthétisée par l'hypophyse. Les hormones thyroïdiennes exercent elles-mêmes un contrôle sur la sécrétion de TSH (on parle de rétrocontrôle) : un manque d'hormones thyroïdiennes en circulation va stimuler la sécrétion de TSH pour stimuler la thyroïde ; à l'inverse, en cas d'excès d'hormones thyroïdiennes (hyperthyroïdie), la synthèse de la TSH sera freinée.

En cas de défaut de production d'hormones par la thyroïde (hypothyroïdie) ou en cas d'ablation de la thyroïde (après un cancer de la thyroïde notamment), le traitement hormonal consiste à prendre des hormones thyroïdiennes de synthèse sous forme d'un médicament, la lévothyroxine, pour remplacer les hormones naturelles habituellement produites par la thyroïde. L'hormonothérapie par lévothyroxine est alors prescrite à vie et nécessite un suivi régulier du taux sanguin de TSH. Le traitement par lévothyroxine est à marge thérapeutique étroite.

En France, de l'ordre de 3 millions de personnes utilisent un produit à base de lévothyroxine [1,2]. Début 2017, la seule spécialité à base de lévothyroxine disponible sous forme de comprimés était le Lévothyrox (commercialisé par le laboratoire Merck). Fin mars 2017, une nouvelle formule du Lévothyrox (Lévothyrox NF) a été mise à disposition en remplacement de l'ancienne formule (AF). Ce changement de formule portait sur les excipients du médicament : remplacement du lactose par du mannitol et ajout de l'acide citrique. Il visait, conformément aux recommandations internationales [3], à garantir une teneur en substance active (la lévothyroxine) plus constante d'un lot à l'autre, ou au sein d'un même lot, et ce pendant toute la durée de conservation du produit. A partir de juillet 2017, l'immense majorité (>95%) des boîtes de Lévothyrox remboursées par l'Assurance Maladie concernaient la nouvelle formule [4].

Ce changement de formule du Lévothyrox a été précédé par l'envoi d'un courrier aux professionnels de santé recommandant lors de la phase de transition de « surveiller l'équilibre thérapeutique chez certains patients à risque dans les catégories suivantes : les patients qui reçoivent un traitement pour le cancer de la thyroïde mais qui présentent également une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque ou coronarienne et/ou des troubles du rythme), les femmes enceintes, les enfants et les personnes âgées ; et dans certaines situations pour lesquelles l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à atteindre » [5]. Chez ces patients, il était préconisé de confirmer le maintien de l'équilibre thérapeutique après passage à la nouvelle formule par une évaluation clinique et biologique (contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la transition).

A partir du début de l'été 2017, de nombreuses personnes utilisant la nouvelle formule du Lévothyrox se sont plaintes d'effets indésirables, donnant lieu à un très grand nombre de signalements au système de



pharmacovigilance et à une importante vague de médiatisation. En considérant les notifications effectuées jusqu'en avril 2018, il est estimé qu'au total 1,43% des utilisateurs ont signalé des effets indésirables en lien avec la nouvelle formule du Lévothyrox, avec un pic de survenue en juin-juillet 2017, soit précocement après le passage à la nouvelle formule du Lévothyrox [6]. L'analyse fine des données de pharmacovigilance a montré un profil clinique d'effets indésirables rapportés semblable avec la nouvelle formule comparé à l'ancienne, mais avec une fréquence de signalements « totalement inattendue ». Elle note la survenue possible de déséquilibre thyroïdien, pour un nombre restreint de patients, au passage de l'ancienne à la nouvelle formule, ainsi que la présence de signes cliniques identiques et aspécifiques chez des patients avec des TSH normales ou en hypo-ou en hyperthyroïdie confirmée par les valeurs de TSH. Cependant, du fait de la nature de ces données, cette analyse ne permet pas de proposer d'hypothèse pour expliquer la survenue de ces effets, et notamment de les attribuer à un éventuel problème de sécurité spécifiquement lié à la nouvelle formule du Lévothyrox.

Afin d'objectiver et quantifier un éventuel risque pour la santé spécifiquement en lien avec l'utilisation d'un produit de santé, il est nécessaire de comparer l'état de santé d'une population exposée à ce produit à celui d'une population de référence qui n'y est pas exposée, mais dont toutes les autres caractéristiques sont les plus proches possibles de celles de la population exposée. C'est cette démarche qui a été effectuée dans l'étude de pharmaco-épidémiologie présentée dans ce rapport, qui a consisté à comparer, à caractéristiques sociodémographiques et médicales identiques, l'état de santé des personnes exposées à la nouvelle formule du Lévothyrox en France en 2017 à celui de personnes traitées par l'ancienne formule du Lévothyrox l'année précédente.

## OBJECTIFS

L'objectif général de l'étude était d'évaluer, par une approche comparative, les conséquences du passage à la nouvelle formule du Lévothyrox (Lévothyrox NF) à l'échelle de l'ensemble de la population traitée en France.

De façon plus spécifique, il s'agissait de :

- Décrire les conséquences du passage au Lévothyrox NF sur la prise en charge de l'affection thyroïdienne ;
- Mesurer l'impact à court terme du passage au Lévothyrox NF sur l'état de santé et le recours aux soins.

# MATERIEL ET METHODES

## Design de l'étude

Etude de cohorte observationnelle longitudinale de type « exposés - non exposés ».

## Sources de données

L'étude a été réalisée à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS, anciennement SNIIRAM), comprenant les données nationales exhaustives de remboursement de soins de ville (DCIR) et d'hospitalisation (PMSI) de l'ensemble des individus couverts par l'Assurance Maladie en France, quel que soit le régime de sécurité sociale.

A partir des informations fournies dans le SNDS, pour chaque individu les caractéristiques suivantes étaient disponibles pour la période de 2006 à 2017 :

- Caractéristiques sociodémographiques
  - o Age
  - o Sexe
  - o Régime d'assurance maladie
  - o Affiliation à la CMUc (pour les sujets âgés de moins de 65 ans)
  - o Région de résidence
  
- Caractéristiques de la prise en charge de l'affection thyroïdienne
  - o Médicaments à base de lévothyroxine utilisés : codes CIP (liste en Annexe 1) et dates de délivrances
  - o Date d'initiation du traitement par lévothyroxine
  - o Indication du traitement par lévothyroxine identifiée à partir des codes des diagnostics d'hospitalisation ou d'ALD, des médicaments et des actes médicaux et de biologie au cours des 10 ans précédant l'inclusion. L'indication a été regroupée en 4 catégories : Cancer / Hypothyroïdie / Hyperthyroïdie seule (sans notion d'hypothyroïdie) / Autre ou Indéterminée (critères de définition précisés en Annexe 2)
  - o Dose de lévothyroxine délivrée
  - o Spécialité du prescripteur de lévothyroxine
  - o Recours aux dosages de TSH
  
- Caractéristiques médicales
  - o Hospitalisations : dates et motifs (codés selon la classification internationale des maladies, 10<sup>e</sup> révision [CIM-10])
  - o ALD : dates et motifs (codés selon la CIM-10)
  
- Médicaments remboursés (hors médicaments à base de lévothyroxine) : codes ATC et dates de délivrance

- Recours aux soins en ambulatoire : dates des consultations en médecine de ville des consultations externes à l'hôpital, et spécialité du médecin consulté
- Arrêts de travail : dates et nombre d'indemnités journalières maladie versées (pour les sujets âgés de moins de 65 ans)
- Statut vital et date de décès, le cas échéant

## Population d'étude

### Critères d'éligibilité

L'ensemble des personnes ayant bénéficié d'au moins une délivrance remboursée de Lévothyrox au cours des mois d'avril, mai ou juin 2016 et/ou 2017, et âgées de 18 à 85 ans au moment de la délivrance, étaient éligibles. Ainsi, la population éligible était constituée par :

- Les personnes ayant reçu du Lévothyrox AF entre avril et juin 2016 et du Lévothyrox NF entre avril et juin 2017
- Les personnes ayant reçu du Lévothyrox AF entre avril et juin 2016 mais pas de Lévothyrox NF entre avril et juin 2017
- Les personnes ayant reçu du Lévothyrox NF entre avril et juin 2017 mais pas de Lévothyrox AF entre avril et juin 2016

Les personnes pour lesquelles les informations disponibles dans le SNDS sur les caractéristiques socio-démographiques ou le statut vital étaient manquantes ou incohérentes ont été exclues.

### Groupes d'exposition

Afin de comparer, à caractéristiques sociodémographiques et médicales identiques, l'état de santé des personnes exposées à la nouvelle formule du Lévothyrox en France en 2017 à celui des personnes qui étaient traitées par l'ancienne formule du Lévothyrox en 2016, la population éligible a été divisée aléatoirement en deux groupes d'exposition indépendants appariés :

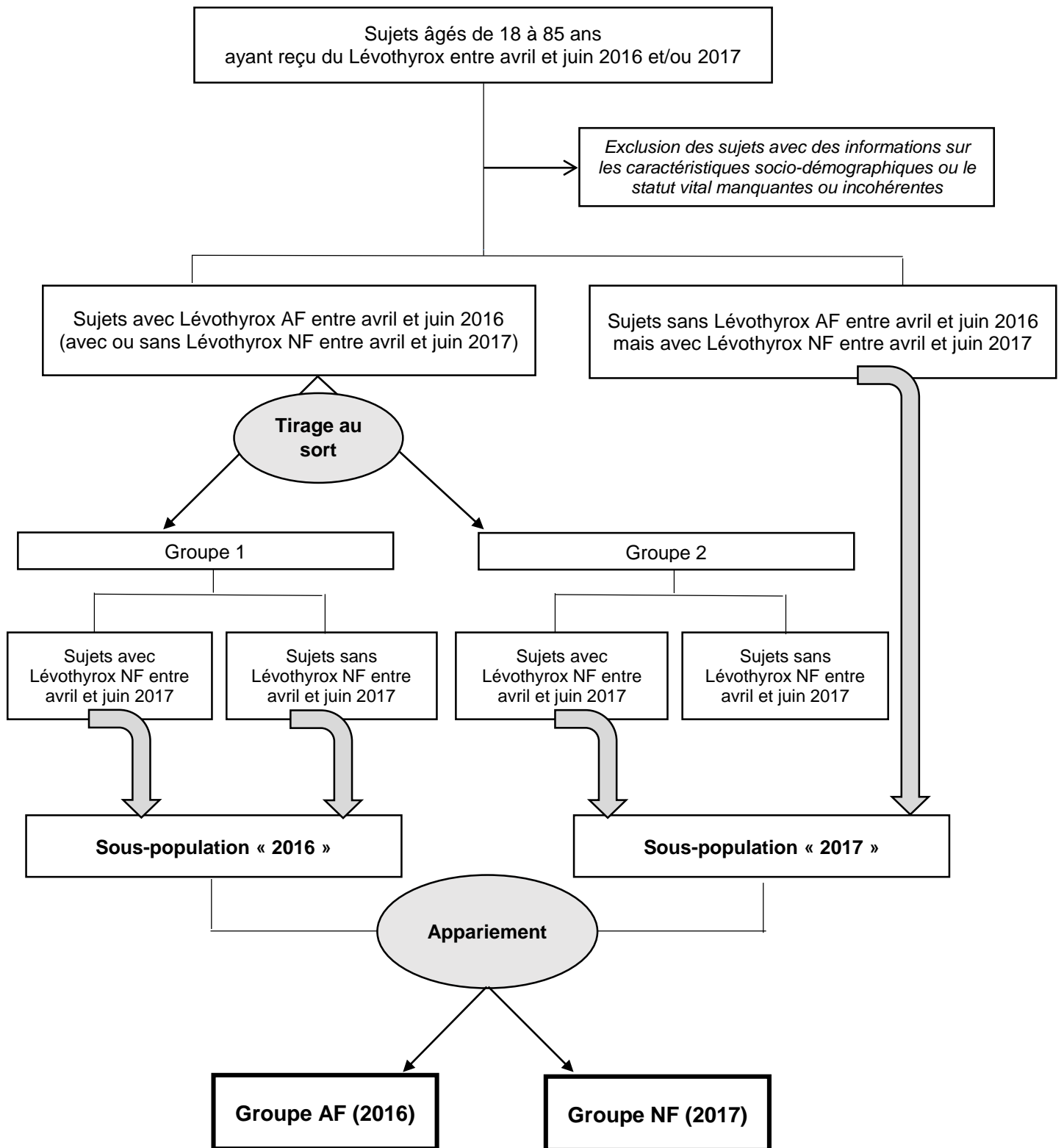
- un groupe AF (2016) constitué de patients ayant eu au moins une délivrance remboursée de Lévothyrox AF en avril, mai ou juin 2016 ;
- un groupe NF (2017) constitué d'autres patients ayant eu au moins une délivrance remboursée de Lévothyrox NF en avril, mai ou juin 2017.

Le traitement par lévothyroxine étant généralement un traitement chronique administré au long cours, les utilisateurs de Lévothyrox en 2016 étaient en grande partie les mêmes que les utilisateurs de Lévothyrox en 2017. Aussi, afin de constituer deux groupes de patients différents, les étapes suivantes (schématisées dans la Figure 1) ont été mises en œuvre :

1. Tirage au sort permettant de diviser aléatoirement l'ensemble des personnes éligibles ayant reçu du Lévothyrox AF entre avril et juin 2016 (qu'elles aient ou non reçu du Lévothyrox NF entre avril et juin 2017) en deux groupes de taille identique (groupes 1 et 2)

2. A partir de ces deux groupes, constitution de deux sous-populations servant de base pour la constitution des groupes AF 2016 et NF 2017 :
  - une sous-population « 2016 » constituée de l'ensemble des sujets du groupe 1
  - une sous-population « 2017 » constituée :
    - des sujets du groupe 2 ayant reçu du Lévothyrox NF entre avril et juin 2017
    - des personnes qui n'avaient pas reçu de Lévothyrox AF entre avril et juin 2016 mais ayant eu au moins une délivrance remboursée de Lévothyrox NF en avril, mai ou juin 2017
3. Appariement individuel et sans remise de chaque sujet de la sous-population « 2017 » à un sujet de la sous-population « 2016 » sur les caractéristiques suivantes :
  - Date index (jour/mois) de délivrance du Lévothyrox, correspondant à la date de la première délivrance de Lévothyrox NF des patients du groupe Lévothyrox NF (2017) +/- 7 jours
  - Caractéristiques sociodémographiques à la date index de délivrance du Lévothyrox
    - Age exact +/- 1an
    - Sexe
    - Régime d'assurance maladie, en 3 modalités : RSI / MSA / RG (ou autres régimes obligatoires)
  - Caractéristiques de la prise en charge de l'affection thyroïdienne à la date index de délivrance du Lévothyrox
    - Indication du traitement par Lévothyrox, en 4 modalités : Cancer / Hypothyroïdie / Hyperthyroïdie seule / Autre ou indéterminée
    - Dose de lévothyroxine délivrée à la date index, en 4 modalités : ≤50 µg / 51-75 µg / 76-149 µg / ≥150 µg
    - Modalité du traitement par Lévothyrox, en 2 modalités : Initiation (définie par l'absence de délivrance de tout médicament à base de lévothyroxine dans les 12 mois précédant la date index) / Renouvellement
    - Pour les non-initiateurs :
      - Ancienneté du traitement, en 2 modalités : ≤1 an / >1 an
      - Dose moyenne quotidienne de lévothyroxine dans les 6 mois précédant la date index, en 4 modalités (correspondant aux quartiles de la distribution) : <66 µg / 66-94 µg / 95-123 µg / ≥124 µg
    - Nombre de dosages de TSH
      - Dans les 12 mois précédant la date index, en 3 modalités : 0 / 1 / ≥1
      - Dans les 3 mois précédant la date index, en 3 modalités : 0 / 1 / ≥1

**Figure 1 : Etapes de constitution de la population d'étude**



## Caractéristiques d'intérêt à l'inclusion

Outre les caractéristiques sociodémographiques et de la prise en charge de l'affection thyroïdienne utilisées pour réaliser l'appariement entre les deux groupes (Cf. ci-dessus, paragraphe « Groupes d'exposition »), les caractéristiques d'intérêt à l'inclusion étaient les suivantes :

- Comorbidités identifiées à partir des codes CIM-10 de diagnostics d'hospitalisation ou d'ALD (liste en Annexe 3) au cours des 8 années précédant l'inclusion (entre le 01/01/2009 et l'inclusion pour les patients du groupe Lévothyrox AF, et entre le 01/01/2010 et l'inclusion pour ceux du groupe Lévothyrox NF)
  - o Pathologies de l'appareil circulatoire
    - Cardiopathie (incluant : insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique, fibrillation auriculaire, pathologie valvulaire)
    - AVC
    - Embolie pulmonaire
    - Thrombose veineuse
  - o Diabète
  - o Cancer actif
  - o Complication d'un tabagisme sévère
  - o Antécédent d'infection grave
  - o Ostéoporose
  - o Obésité ou surpoids majeur
  - o Maladie auto-immune
  - o Maladie respiratoire
  - o Syndrome d'apnée du sommeil
  - o Maladie de Parkinson
  - o Démence
  - o Complication d'un éthyisme chronique
  - o Antécédent de tentative de suicide
- Comédications (liste des codes en Annexe 4), chacune définie par l'existence d'au moins 2 délivrances d'un médicament de la classe considérée au cours des 12 mois précédant l'inclusion
  - o Médicaments utilisés pour traiter des symptômes somatiques
    - Antalgiques
    - Corticoïdes
    - Antihistaminiques
    - Traitements de l'hypotension orthostatique
    - Antimigraineux
    - Antivertigineux
    - Antidiarrhéiques
  - o Psychotropes

- Antidépresseurs
- Benzodiazépines
- Médicaments des pathologies cardiovasculaires
  - Antihypertenseurs
  - Hypolipémiants
  - Antiagrégants plaquettaires
  - Anticoagulants
  - Antiarythmiques
- Recours aux soins en ambulatoire (liste des codes en Annexe 5) dans les 6 mois précédant l'inclusion
- Arrêts de travail (liste des codes en Annexe 5) dans les 6 mois précédant l'inclusion

## Suivi dans l'étude

Pour chaque patient inclus, la date index de délivrance du Lévothyrox (AF ou NF) a été considérée comme la date d'inclusion dans l'étude.

Les sujets ont été suivis depuis la date d'inclusion jusqu'au 31 décembre de la même année, soit jusqu'au 31/12/2016 pour les patients du groupe AF et jusqu'au 31/12/2017 pour les patients du groupe NF.

## Evènements d'intérêt

Indicateurs de prise en charge de l'affection thyroïdienne au cours du suivi

- Caractéristiques du traitement thyroïdien
  - Poursuite du traitement parmi les patients considérés comme observants, c'est-à-dire ayant eu au moins 1 remboursement d'un produit à base de lévothyroxine dans les 2 mois suivant l'inclusion, en 3 modalités :
    - poursuite de la spécialité délivrée à l'inclusion (Lévothyrox AF pour le groupe AF, Lévothyrox NF pour le groupe NF)
    - passage à une autre spécialité à base de lévothyroxine, défini par l'existence d'au moins une délivrance remboursée d'une spécialité différente de celle délivrée à l'inclusion (alternative au Lévothyrox, ou pour les patients du groupe NF Lévothyrox AF<sup>1</sup>) au cours du suivi

---

<sup>1</sup> Il a encore été possible de trouver des boîtes de Lévothyrox AF pendant plusieurs mois dans les pharmacies en France après le passage à la nouvelle formule

- arrêt des délivrances en France (défini par l'absence de nouvelle délivrance remboursée de tout produit à base de lévothyroxine pendant une durée de 4 mois).
- Dose quotidienne délivrée
- Fréquence des recours au dosage de TSH

#### Indicateurs d'état de santé et de recours aux soins au cours du suivi

- Hospitalisations
  - Hospitalisations toutes causes
  - Hospitalisations pour des causes spécifiques : pathologie de l'appareil cardio-circulatoire ; choc anaphylactique ; rhabdomyolyse, tentative de suicide
- Décès toutes causes
- Arrêts de travail d'au moins 7 jours parmi les personnes âgées de moins de 65 ans
- Recours aux soins en ambulatoire
  - Consultations auprès d'un médecin généraliste ou spécialiste
- Consommations médicamenteuses
  - Médicaments utilisés pour traiter des symptômes somatiques
    - Antalgiques
    - Corticoïdes et antihistaminiques
    - Traitements de l'hypotension orthostatique
    - Antimigraineux
    - Antivertigineux
    - Antidiarrhéiques
  - Psychotropes
    - Antidépresseurs
    - Benzodiazépines
  - Médicaments des pathologies cardiovasculaires
    - Antihypertenseurs
    - Hypolipémiants
    - Antiagrégants plaquettaires
    - Anticoagulants
    - Antiarythmiques



## Analyses statistiques

Les analyses principales ont consisté à :

- **Décrire les conséquences du passage à la nouvelle formule du Lévothyrox sur la prise en charge de l'affection thyroïdienne** en comparant les indicateurs de prise en charge de l'affection thyroïdienne (caractéristiques du traitement thyroïdien, recours aux dosages de TSH) au cours du suivi entre les patients du groupe NF et ceux du groupe AF
- **Mesurer les risques associés au passage à la nouvelle formule du Lévothyrox :**

Le risque de survenue de chaque indicateur de santé et de recours aux soins d'intérêt (hospitalisations, décès, arrêts de travail, recours aux soins ambulatoires, consommations médicamenteuses) au cours du suivi a été comparé entre les patients du groupe NF et ceux du groupe AF en estimant pour chaque indicateur le Hazard Ratio (HR) - ou rapport de risques - pour le groupe NF *versus* le groupe AF par des modèles de Cox conditionnels multivariés ajustés sur les indicateurs individuels d'état de santé à l'inclusion.

De plus, afin de tenir compte d'éventuelles variations conjoncturelles entre 2016 et 2017 dans les indicateurs utilisés, qui concerneraient une population plus large que celle traitée par Lévothyrox (variations liées par exemple à des événements épidémiques (grippe saisonnière) ou climatiques majeurs (épisode de canicule) ayant eu un effet sur la santé et les recours aux soins d'une partie importante de la population en France, ou à une évolution dans les informations recueillies dans le SNDS (codage des diagnostics hospitaliers par exemple)), l'ampleur des différences mesurées entre les deux groupes de patients traités par Lévothyrox a été mise en perspective avec les différences dans les mêmes indicateurs mesurées entre les années 2016 et 2017 dans une population « témoin ». Les étapes de la méthodologie mise en œuvre pour cette partie sont les suivantes :

- Afin de répondre à l'objectif recherché, la population « témoin » devait avoir des caractéristiques similaires à la population traitée par Lévothyrox en termes de caractéristiques sociodémographiques (âge, sexe). De plus, il devait s'agir de patients atteints d'une pathologie chronique nécessitant un traitement au long cours comme la pathologie thyroïdienne, mais la prise en charge de cette pathologie devait être restée stable entre 2016 et 2017. A cet effet, la population témoin a été constituée par un échantillon aléatoire de patients ayant eu une délivrance d'au moins un antidiabétique oral entre avril et juin 2016 ou 2017, non traités par Lévothyrox, dont la distribution en termes d'âge, de sexe et de date de délivrance du traitement était similaire à celle de la population traitée par Lévothyrox incluse.
- Comme pour la population traitée par Lévothyrox, la population témoin a été divisée aléatoirement en deux groupes indépendants de patients (un groupe 2016 et un groupe 2017) appariés sur l'âge, le sexe, le régime d'assurance maladie, et le mois de délivrance de l'antidiabétique oral. Pour chaque patient inclus, la date index de délivrance d'antidiabétique oral a été considérée comme la date d'inclusion dans l'étude, et les sujets ont été suivis depuis la date d'inclusion jusqu'au 31 décembre de la même année, soit jusqu'au 31/12/2016 pour les patients du groupe 2016 et jusqu'au 31/12/2017 pour les patients du groupe 2017.

- Afin de mesurer d'éventuelles variations conjoncturelles entre 2016 et 2017 au sein de la population témoin, le risque de survenue de chaque indicateur de santé et de recours aux soins d'intérêt au cours du suivi a été comparé entre les patients des deux groupes en estimant pour chaque indicateur le Hazard Ratio (HR) - ou rapport de risques - pour le groupe 2017 *versus* le groupe 2016 par des modèles de Cox conditionnels multivariés ajustés sur les indicateurs individuels d'état de santé à l'inclusion.
- Enfin, pour chaque indicateur de santé et de recours aux soins d'intérêt les HR comparant les risques entre les années 2017 et 2016 dans la population traitée par Lévothyrox d'une part et dans la population témoin d'autre part ont été comparés en estimant le rapport de ces HR et son intervalle de confiance à 95%.

Pour chaque indicateur de santé et de recours aux soins d'intérêt, une analyse de sensibilité excluant les personnes sous traitement antidiabétique oral de la population traitée par Lévothyrox a été conduite.

En outre, les analyses complémentaires suivantes ont été réalisées :

- Comparaison du risque de survenue de chaque indicateur de santé et de recours aux soins d'intérêt au cours du suivi entre les patients traités par Lévothyrox NF et ceux traités par Lévothyrox AF, séparément selon :
  - o La tranche d'âge (18-50 ans / 51-65 ans / 66-75 ans /  $\geq 75$  ans)
  - o Le sexe
  - o La dose de Lévothyrox à l'inclusion ( $<50 \mu\text{g}$  /  $50-75 \mu\text{g}$  /  $75-150 \mu\text{g}$  /  $\geq 150 \mu\text{g}$ )
- Comparaison du risque de survenue de chaque indicateur de santé et de recours aux soins d'intérêt entre les patients traités par Lévothyrox NF et ceux traités par Lévothyrox AF restreinte :
  - o aux 2 premiers mois suivant l'inclusion
  - o aux 4 premiers mois suivant l'inclusion
- Comparaison du risque de survenue de chaque indicateur de santé et de recours aux soins d'intérêt parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF, séparément selon le maintien ou non du traitement par Lévothyrox NF au cours du suivi (en excluant les patients décédés au cours du suivi car pour ces patients décédés la notion de maintien du traitement n'était pas pertinente)
- Comparaison du risque d'hospitalisation ou décès au cours du suivi entre les patients traités par Lévothyrox NF et ceux traités par Lévothyrox AF, séparément selon l'existence de comorbidités à l'inclusion
- Comparaison du risque de recours aux soins ambulatoires au cours du suivi entre les patients traités par Lévothyrox NF et ceux traités par Lévothyrox AF, selon le mois de suivi
- Comparaison du risque de consommation de psychotropes et de médicaments des pathologies cardiovasculaires au cours du suivi entre les patients traités par Lévothyrox NF et ceux traités par Lévothyrox AF, séparément selon l'existence d'une consommation de ces médicaments à l'inclusion

# RESULTATS

## 1- Population incluse et suivi dans l'étude

### 1-1. Population traitée par Lévothyrox

#### 1-1-1. Constitution de la population d'étude

La Figure 2 présente le diagramme de constitution de la population d'étude traitée par Lévothyrox.

Un total de 2 753 714 sujets âgés de 18 à 85 ayant reçu au moins une délivrance de Lévothyrox au cours des mois d'avril, mai ou juin 2016 et/ou 2017 ont été identifiés dans le SNDS. Parmi eux, 26 ont été exclus car les informations disponibles dans le SNDS sur leurs caractéristiques sociodémographiques ou leur statut vital étaient manquantes ou incohérentes. Parmi les sujets éligibles, 2 478 196 avaient reçu du Lévothyrox AF entre avril et juin 2016 (dont 1 923 266 avaient aussi reçu du Lévothyrox NF entre avril et juin 2017 et 554 930 n'avaient pas reçu de Lévothyrox NF entre avril et juin 2017) ; et 275 492 n'avaient pas reçu de Lévothyrox AF entre avril et juin 2016 mais avaient reçu du Lévothyrox NF entre avril et juin 2017.

Les 2 478 196 sujets éligibles ayant reçu du Lévothyrox AF entre avril et juin 2016 ont été divisés aléatoirement par tirage au sort en deux groupes de 1 239 098 sujets. L'ensemble des 1 239 098 sujets inclus dans le premier groupe (961 536 ayant reçu du Lévothyrox NF entre avril et juin 2017 et 277 562 n'ayant pas reçu du Lévothyrox NF entre avril et juin 2017) a été pris en compte pour constituer la sous-population « 2016 ». La sous-population « 2017 » a été constituée en incluant d'une part les 961 730 sujets du second groupe ayant reçu du Lévothyrox NF entre avril et juin 2017 et d'autre part les 275 492 sujets qui avaient reçu du Lévothyrox NF entre avril et juin 2017 mais pas de Lévothyrox AF entre avril et juin 2016. Finalement, la sous-population « 2017 » était donc composée de 1 237 222 individus.

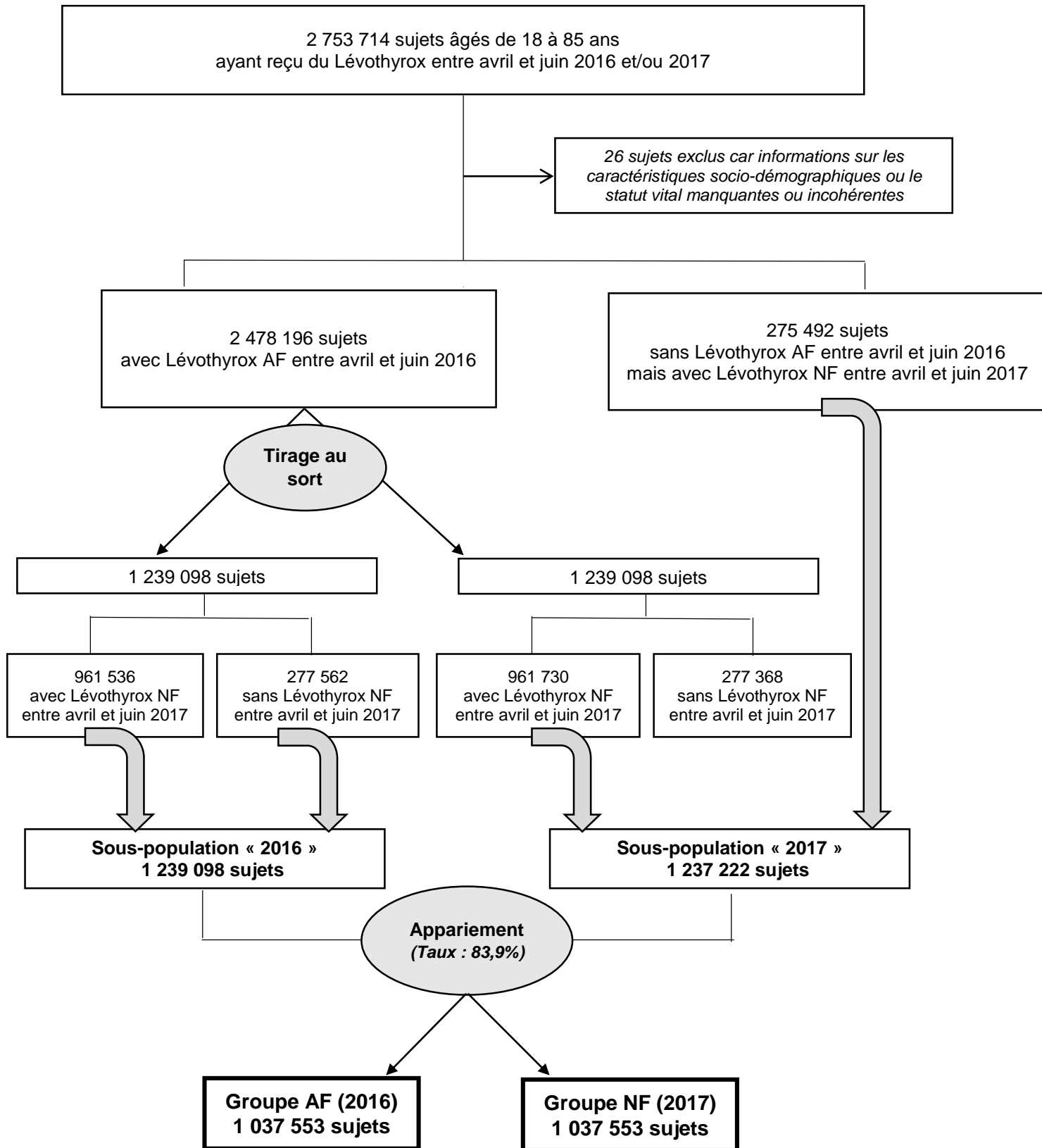
Parmi les sujets de la sous-population « 2017 », 1 037 553 (soit 83,9%) ont pu être appariés chacun à un individu différent de la sous-population « 2016 ». Ainsi, la population incluse dans l'étude était constituée de 2 075 106 individus : les 1 037 553 sujets appariés issus de la sous-population « 2016 », constituant le groupe AF (2016), et les 1 037 553 sujets appariés issus de la sous-population « 2017 », constituant le groupe NF (2017).

#### 1-1-2. Suivi dans l'étude

Parmi l'ensemble des sujets inclus, 548 710 (26,4%) avaient été inclus en avril, 950 232 (45,8%) en mai et 576 164 (27,8%) en juin. La distribution selon le mois d'inclusion était similaire entre les deux groupes : 274 355 sujets inclus en avril 2016 dans le groupe AF et 274 355 inclus en avril 2017 dans le groupe NF ; 475 116 sujets inclus en mai 2016 dans le groupe AF et 475 116 sujets inclus en mai 2017 dans le groupe NF ; 288 082 inclus en mai 2016 dans le groupe AF et 288 082 inclus en mai 2017 dans le groupe NF.

La durée de suivi dans l'étude était de 7,5 mois en moyenne (minimum : 6 mois ; maximum : 9 mois). Elle était similaire entre les 2 groupes.

**Figure 2 : Diagramme de constitution de la population d'étude traitée par Lévothyrox**



## 1-2. Population témoin

Un total de 2 988 513 sujets âgés de 18 à 85 ans, ayant reçu au moins une délivrance d'antidiabétique oral au cours des mois d'avril, mai ou juin 2016 et/ou 2017 et n'ayant eu aucun remboursement pour un produit à base de lévothyroxine en 2015, 2016 ou 2017 ont été identifiés dans le SNDS. A partir de cette population, un échantillon aléatoire de 248 304 sujets divisé en deux groupes (124 152 sujets dans le groupe 2016 appariés à 124 152 sujets dans le groupe 2017), de même structure d'âge et de sexe que la population d'étude traitée par Lévothyrox, a été constitué et considéré comme la population témoin pour cette étude.

Au sein de la population témoin, la distribution selon le mois d'inclusion était proche de celle observée dans la population traitée par Lévothyrox : 27,2% des sujets inclus en avril, 43,5% en mai et 29,3% en juin et similaire entre les deux groupes. La durée de suivi dans l'étude était de 7,4 mois en moyenne (minimum : 6 mois ; maximum : 9 mois), et similaire entre les 2 groupes.

## 2- Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion

### 2-1. Population traitée par Lévothyrox

#### 2-1-1. Caractéristiques sociodémographiques

Les caractéristiques sociodémographiques des sujets inclus dans la population d'étude traitée par Lévothyrox sont présentées dans le tableau 1. La grande majorité des patients étaient des femmes (85,7%), et l'âge moyen était de 61,6 ans. La grande majorité était affiliée au régime général de l'Assurance Maladie, et un peu moins de 6 patients sur cent étaient bénéficiaires de la CMU complémentaire. La distribution en termes de région de résidence était proche de celle de la population générale française, avec toutefois une légère sous-représentation de l'Île-de-France (14% *versus* 19% dans la population générale française d'après les données de l'INSEE) au profit de l'Occitanie (12% *versus* 9% dans la population générale), la Nouvelle Aquitaine (10,5% *versus* 9% dans la population générale) et la région PACA (9% *versus* 8% dans la population générale). Ces caractéristiques étaient similaires entre les patients des groupes AF et NF.

Les caractéristiques sociodémographiques étaient différentes selon le mois d'inclusion dans l'étude (Tableau 6A en Annexe 6). Ainsi, alors que la part des femmes diminuait au fil des mois d'inclusion (de 87,6% en avril à 85,4% en mai et 84,4% en juin), la proportion de personnes âgées de plus de 70 ans augmentait (de 28,0% à 28,7% et 29,6%, respectivement), de même que la proportion de bénéficiaires de la CMU complémentaire (de 5,3% à 5,7% et 6,4%, respectivement).

**Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques à l'inclusion**

|   | <b>Groupe AF (2016)</b><br><b>N=1 037 553</b><br><b>n (%)</b> | <b>Groupe NF (2017)</b><br><b>N=1 037 553</b><br><b>n (%)</b> |
|---|---|---|
| <b>Age<sup>a</sup></b>                        |   |   |
| Moyenne (écart-type)                          | 61,6 ans (14,2)   | 61,6 ans (14,2)   |
| 18-40 ans                                     | 95258 (9,2)   | 95707 (9,2)   |
| 41-50 ans                                     | 129976 (12,5)   | 129565 (12,5)   |
| 51-60 ans                                     | 215021 (20,7)   | 215312 (20,8)   |
| 61-70 ans                                     | 301214 (29,0)   | 295754 (28,5)   |
| 70-85 ans                                     | 296084 (28,5)   | 301215 (29,0)   |
| <b>Femmes<sup>a</sup></b>                     | <b>889122 (85,7)</b>  | <b>889122 (85,7)</b>  |
| <b>Régime d'assurance maladie<sup>a</sup></b> |   |   |
| Mutualité sociale agricole (MSA)              | 42760 (4,1)   | 42760 (4,1)   |
| Régime social des indépendants (RSI)          | 40221 (3,9)   | 40221 (3,9)   |
| Régime Général ou autres régimes              | 954572 (92,0)   | 954572 (92,0)   |
| <b>CMU complémentaire<sup>b</sup></b>         | <b>32497 (5,9)</b>  | <b>31410 (5,7)</b>  |
| <b>Région de résidence</b>                    |   |   |
| Auvergne-Rhône-Alpes                          | 127209 (12,3)   | 126738 (12,2)   |
| Bourgogne-Franche-Comté                       | 43099 (4,2)   | 43320 (4,2)   |
| Bretagne                                      | 50029 (4,8)   | 50484 (4,9)   |
| Centre-Val de Loire                           | 41682 (4,0)   | 42009 (4,1)   |
| DOM-TOM <sup>#</sup>                          | 519 (0,1)   | 410 (0,0)   |
| Corse   | 6473 (0,6)  | 6360 (0,6)  |
| Grand Est                                     | 88091 (8,5)   | 89736 (8,7)   |
| Hauts-de-France                               | 90817 (8,8)   | 92293 (8,9)   |
| Île-de-France                                 | 148462 (14,3)   | 146185 (14,2)   |
| Normandie                                     | 47197 (4,6)   | 48366 (4,7)   |
| Nouvelle-Aquitaine                            | 108632 (10,5)   | 107477 (10,4)   |
| Occitanie                                     | 119725 (11,5)   | 121654 (11,7)   |
| Pays de Loire                                 | 60089 (5,8)   | 62546 (6,0)   |
| Provence-Alpes-Côte d'Azur                    | 91092 (8,8)   | 89942 (8,7)   |
| Indéterminée                                  | 14437 (1,4)   | 10033 (1,0)   |

<sup>a</sup> variable d'appariement

<sup>b</sup> parmi les personnes de moins de 65 ans

## 2-1-2. Caractéristiques du traitement thyroïdien

Les caractéristiques du traitement thyroïdien au moment de l'inclusion dans l'étude sont présentées dans le tableau 2. L'information sur l'indication du traitement par lévothyroxine n'était disponible que pour un peu plus de la moitié des patients (51,5%) : il s'agissait d'une hypothyroïdie dans 43,9% des cas, d'un cancer de la thyroïde dans 5,8% des cas, et d'une hyperthyroïdie sans notion d'hypothyroïdie dans 1,8% des cas. La dose quotidienne moyenne de lévothyroxine était légèrement supérieure à 100 µg. Le prescripteur à l'origine de la prescription de Lévothyrox était le plus souvent un médecin généraliste (75,9%). Le traitement avait été initié depuis plus d'1 an dans la grande majorité des cas (93%). Pour 1,5% des sujets, la date d'inclusion correspondait également à la date d'initiation du traitement par Lévothyrox. Plus de la moitié des patients (54%) n'avait eu aucun dosage de TSH dans les 3 mois précédant la date d'inclusion. Ces caractéristiques étaient similaires entre les patients des groupes AF et NF.

Les caractéristiques du traitement thyroïdien étaient différentes selon le mois d'inclusion dans l'étude (Tableau 6B en Annexe 6). En particulier, la dose moyenne quotidienne de lévothyroxine diminuait au fil des mois d'inclusion (de 110 µg environ en avril à 105 µg en mai et 97 µg en juin), de même que la proportion de patients ayant un traitement initié depuis plus de 10 ans (de 48,3% à 44,1% et 39,0%, respectivement).

**Tableau 2 : Caractéristiques du traitement thyroïdien à l'inclusion**

|  | <b>Groupe AF (2016)</b><br><b>N=1 037 553</b><br><b>n (%)</b> | <b>Groupe NF (2017)</b><br><b>N=1 037 553</b><br><b>n (%)</b> |
|--|---|---|
| <b>Indication<sup>a</sup></b>  |   |   |
| Cancer   | 59694 (5,8)   | 59694 (5,8)   |
| Hypothyroïdie  | 455637 (43,9)   | 455637 (43,9)   |
| Hyperthyroïdie seule   | 18294 (1,8)   | 18294 (1,8)   |
| Autre ou indéterminée  | 503928 (48,6)   | 503928 (48,6)   |
| <b>Dose de lévothyroxine (µg)<sup>a</sup></b>                          |   |   |
| Moyenne (écart-type)   | 103,8 (52,8)  | 105,0 (53,1)  |
| ≤50 µg   | 65421 (6,3)   | 65421 (6,3)   |
| 51-75 µg   | 359888 (34,7)   | 359888 (34,7)   |
| 76-149 µg  | 422002 (40,7)   | 422002 (40,7)   |
| ≥150 µg  | 190242 (18,3)   | 190242 (18,3)   |
| <b>Spécialité du prescripteur</b>                                      |   |   |
| Médecin généraliste  | 787597 (75,9)   | 787795 (75,9)   |
| Endocrinologue   | 74048 (7,1)   | 71375 (6,9)   |
| Autre spécialité   | 164699 (17,0)   | 167126 (17,2)   |
| <b>Ancienneté du traitement<sup>a</sup></b>                            |   |   |
| Initiation de traitement   | 15932 (1,5)   | 15932 (1,5)   |
| < 1 an   | 57572 (5,5)   | 57572 (5,5)   |
| 1 à 5 ans  | 223349 (21,5)   | 204609 (19,7)   |
| 5 à 10 ans   | 301689 (29,1)   | 289817 (27,9)   |
| ≥ 10 ans   | 439011 (42,3)   | 469623 (45,3)   |
| <b>Nombre de dosages de TSH dans les 3 mois précédents<sup>a</sup></b> |   |   |
| 0  | 561198 (54,1)   | 561198 (54,1)   |
| 1  | 398736 (38,4)   | 398736 (38,4)   |
| >1   | 77619 (7,5)   | 77619 (7,5)   |
| Moyenne (écart type) parmi les personnes ayant eu ≥1 dosage            | 1,21 (0,56)   | 1,21 (0,56)   |

<sup>a</sup> variable d'appariement

### 2-1-3. Comorbidités

Les caractéristiques en termes de comorbidités au moment de l'inclusion dans l'étude sont présentées dans le tableau 3. Plus de 13% des patients avaient un antécédent de cardiopathie, environ 13% étaient traités pour un diabète et plus de 11% étaient atteints d'un cancer actif au moment de l'inclusion. La fréquence des comorbidités était globalement similaire entre les patients des groupes AF et NF.

**Tableau 3 : Comorbidités à l'inclusion**

|   | <b>Groupe AF (2016)</b><br><b>N=1 037 553</b><br><b>n (%)</b> | <b>Groupe NF (2017)</b><br><b>N=1 037 553</b><br><b>n (%)</b> |
|---|---|---|
| <b>Pathologie de l'appareil circulatoire</b>  |   |   |
| Cardiopathie dont                             | 137950 (13,3)   | 139279 (13,4)   |
| Insuffisance cardiaque                        | 24033 (2,3)   | 24778 (2,5)   |
| Cardiopathie ischémique                       | 48938 (4,7)   | 49452 (4,8)   |
| Fibrillation auriculaire                      | 33700 (3,4)   | 33519 (3,2)   |
| Pathologie valvulaire                         | 10084 (1,0)   | 10430 (1,0)   |
| AVC   | 26277 (2,5)   | 27390 (2,6)   |
| Embolie pulmonaire                            | 7028 (0,7)  | 7182 (0,7)  |
| Thrombose veineuse                            | 5865 (0,7)  | 5725 (0,6)  |
| <b>Diabète</b>                                | 137343 (13,2)   | 137755 (13,3)   |
| <b>Cancer actif (avec ou sans métastases)</b> | 119894 (11,6)   | 121552 (11,7)   |
| Dont cancer de la thyroïde                    | 25688 (2,5)   | 25329 (2,4)   |
| <b>Complication d'un tabagisme sévère</b>     | 63699 (6,1)   | 69346 (6,7)   |
| <b>Antécédent d'infection grave</b>           | 47079 (4,5)   | 48753 (4,7)   |
| <b>Ostéoporose</b>                            | 46375 (4,6)   | 44432 (4,3)   |
| <b>Obésité ou surpoids majeur</b>             | 39655 (3,8)   | 40446 (3,9)   |
| <b>Maladie auto-immune</b>                    | 31518 (3,0)   | 32242 (3,1)   |
| <b>Maladie respiratoire</b>                   | 24859 (2,4)   | 24817 (2,4)   |
| <b>Syndrome d'apnée du sommeil</b>            | 22786 (2,2)   | 23901 (2,3)   |
| <b>Maladie de parkinson</b>                   | 15840 (1,5)   | 16536 (1,6)   |
| <b>Démence</b>                                | 11976 (1,2)   | 12586 (1,2)   |
| <b>Complication d'un éthyliste chronique</b>  | 9991 (1,0)  | 10230 (1,0)   |
| <b>Antécédent de tentative de suicide</b>     | 8731 (0,8)  | 8565 (0,8)  |



## 2-1-4. Comédications

Les comédications dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude sont présentées dans le tableau 4. Presque 65% des patients avaient consommé des antalgiques au cours de l'année précédant l'inclusion, 15% un antihistaminique et 11% un corticoïde ; environ 45% étaient sous traitement antihypertenseur, 28% avaient utilisé un hypolipémiant, 15% un antiagrégant plaquettaire et 3 à 4% un anticoagulant. Concernant les psychotropes, plus de 17% étaient sous traitement antidépresseur et plus de 23% avaient utilisé des benzodiazépines. La fréquence des comédications était proche entre les patients des groupes AF et NF.

**Tableau 4 : Comédications dans l'année précédant l'inclusion**

|   | <b>Groupe AF (2016)</b><br><b>N=1 037 553</b><br><b>n (%)</b> | <b>Groupe NF (2017)</b><br><b>N=1 037 553</b><br><b>n (%)</b> |
|---|---|---|
| <b>Médicaments utilisés pour traiter des symptômes somatiques</b> |   |   |
| Antalgiques   | 671 348 (64,7)  | 670 438 (64,6)  |
| Corticoïdes   | 111 351 (10,7)  | 119 316 (11,5)  |
| Antihistaminiques   | 154 413 (14,9)  | 155 607 (15)  |
| Traitements de l'hypotension orthostatique                        | 1 201 (0,1)   | 1 237 (0,1)   |
| Antimigraineux  | 20 344 (2)  | 19 972 (1,9)  |
| Antivertigineux   | 28 499 (2,7)  | 27 348 (2,6)  |
| Antidiarrhéiques  | 31 894 (3,1)  | 31 894 (3,1)  |
| <b>Psychotropes</b>   |   |   |
| Antidépresseurs   | 180 690 (17,4)  | 180 573 (17,4)  |
| Benzodiazépines   | 247 237 (23,8)  | 241 418 (23,3)  |
| <b>Médicaments des pathologies cardio-vasculaires</b>             |   |   |
| Antihypertenseurs   | 464 400 (44,8)  | 460 693 (44,4)  |
| Hypolipémiants  | 297 089 (28,6)  | 281 768 (27,2)  |
| Antiagrégants plaquettaires                                       | 157 088 (15,1)  | 155 151 (15,0)  |
| Anticoagulants  | 32 663 (3,1)  | 39 089 (3,8)  |
| Antiarythmiques   | 57 151 (5,5)  | 56 781 (5,5)  |

### 2-1-5. Recours aux soins en ambulatoire

Les caractéristiques des patients en termes de recours aux soins en ambulatoire dans les 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude sont présentées dans le tableau 5. Dans les 6 mois précédant la date d'inclusion, la quasi-totalité des patients avaient consulté un médecin : 94% des sujets avaient consulté un médecin généraliste, 12% un endocrinologue et 9% un cardiologue. Le nombre moyen de consultations (toutes spécialités médicales confondues) au cours des 6 mois précédant la date d'inclusion était de 5,5, dont 3,7 auprès d'un médecin généraliste et 0,2 auprès d'un endocrinologue. Les caractéristiques du recours aux soins en ambulatoire étaient globalement similaires entre les patients des groupes AF et NF.

**Tableau 5 : Recours aux soins en ambulatoire dans les 6 mois précédant l'inclusion**

|  | Groupe AF (2016)<br>N=1 037 553 | Groupe NF (2017)<br>N=1 037 553 |
|--|---------------------------------|---------------------------------|
| <b>Recours aux soins en ambulatoire</b>                        |                                 |                                 |
| <b>Au moins une consultation médicale, n (%)</b>               |                                 |                                 |
| <i>Toutes spécialités</i>                                      | 1 015 471 (97,9)                | 1 014 076 (97,7)                |
| Médecin généraliste  | 976 582 (94,1)                  | 974 780 (94,0)                  |
| Endocrinologue   | 125 205 (12,1)                  | 124 825 (12,0)                  |
| Cardiologue  | 94 931 (9,2)                    | 94 438 (9,1)                    |
| Psychiatre   | 38 774 (3,7)                    | 37 928 (3,7)                    |
| Neurologue   | 27 308 (2,6)                    | 29 605 (2,9)                    |
| ORL  | 40 573 (3,9)                    | 41 007 (4,0)                    |
| Dermatologue   | 89 748 (8,7)                    | 87 245 (8,4)                    |
| Gastro-entérologue   | 55 059 (5,3)                    | 55 883 (5,4)                    |
| Autre spécialité   | 516 735 (49,8)                  | 521 271 (50,2)                  |
| <b>Nombre de consultations médicales, moyenne (écart-type)</b> |                                 |                                 |
| <i>Toutes spécialités</i>                                      | 5,48 (4,6)                      | 5,47 (4,6)                      |
| Médecin généraliste  | 3,71 (3,1)                      | 3,68 (3,1)                      |
| Endocrinologue   | 0,16 (0,5)                      | 0,16 (0,5)                      |
| Cardiologue  | 0,12 (0,5)                      | 0,12 (0,5)                      |
| Psychiatre   | 0,23 (2,0)                      | 0,23 (2,0)                      |
| Neurologue   | 0,04 (0,3)                      | 0,04 (0,3)                      |
| O,R,L,   | 0,05 (0,3)                      | 0,05 (0,3)                      |
| Dermatologue   | 0,11 (0,4)                      | 0,10 (0,4)                      |
| Gastro-entérologue   | 0,07 (0,3)                      | 0,07 (0,3)                      |
| Autre spécialité   | 1,02 (1,8)                      | 1,06 (1,9)                      |

### 2-1-6. Arrêts de travail

Parmi les sujets âgés de moins de 65 ans, 7,5% avaient eu un (ou plusieurs) arrêt(s) de travail d'au moins 7 jours dans les 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude. La fréquence des arrêts de travail d'au moins 7 jours dans les 6 mois précédant l'inclusion était légèrement plus élevée parmi les patients du groupe NF (7,7%) comparé à ceux du groupe AF (7,3%).

## 2-2. Population témoin

Les caractéristiques (caractéristiques sociodémographiques, comorbidités, comédications, recours aux soins ambulatoires et arrêts de travail) au moment de l'inclusion des sujets de la population témoin sont présentées en Annexe 7.

Parmi les patients de la population témoin, l'âge moyen (61,7 ans) et la proportion de femmes (85,7%) étaient similaires à ceux de la population traitée par Lévothyrox. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient globalement similaires entre les patients du groupe 2016 et ceux du groupe 2017.

## 3- Conséquences du passage à la nouvelle formule du Lévothyrox sur la prise en charge de l'affection thyroïdienne

### 3-1. Conséquences sur le traitement thyroïdien

Les caractéristiques du traitement thyroïdien au cours du suivi selon le groupe d'exposition sont présentées dans le Tableau 6.

#### 3-1-1. Poursuite du traitement à base de lévothyroxine

Parmi l'ensemble des sujets inclus, un total de 900 964 individus dans le groupe AF (86,8%) et 924 885 individus dans le groupe NF (89,1%) avaient eu au moins 1 remboursement de produit à base de lévothyroxine dans les 2 mois suivant l'inclusion et ont donc été considérés comme observants. Parmi ces individus, dans le groupe NF 738 995 (79,9%) avaient poursuivi le traitement par Lévothyrox NF tout au long de la période de suivi, 168 690 (18,2%) étaient passés à une autre spécialité à base de lévothyroxine (alternative au Lévothyrox ou Lévothyrox AF), et 17 200 (1,9%) avaient eu un arrêt des délivrances de traitement par lévothyroxine en France au cours du suivi. Comparés aux patients du groupe AF, les patients du groupe NF étaient significativement plus souvent passés à une autre spécialité (18,2% vs. 1,2%,  $p < 0,0001$ ) et avaient plus souvent eu un arrêt des délivrances en France (1,9% vs. 1,4%,  $p < 0,0001$ ) au cours du suivi.

Parmi les 168 690 patients du groupe NF étant passés à une autre spécialité à base de lévothyroxine au cours du suivi, la première délivrance d'une spécialité autre que Lévothyrox NF était survenue principalement à partir du moment où de nouvelles alternatives ont été mises à disposition en France : en octobre 2017 pour 76 615 patients (45,4%), en novembre 2017 pour 38 330 (22,7%) et en décembre 2017 pour 28 946 (17,2%). Le délai moyen entre la première délivrance de Lévothyrox NF et le passage à une autre spécialité était de 5,4 mois. Comparés aux patients ayant poursuivi le traitement par Lévothyrox NF tout au long du suivi, les patients passés à une autre spécialité étaient plus âgés (63,0 ans en moyenne vs. 61,6 ans,  $p < 0,0001$ ) ; il s'agissait plus souvent de femmes (89,0% vs. 84,7%,  $p < 0,0001$ ) et de personnes résidant en Ile-de-France ou en région PACA (respectivement : 14,0% vs. 13,4% et 10,2% vs. 8,2%,  $p < 0,0001$ ). L'indication du traitement était plus souvent un cancer ou une hypothyroïdie (respectivement : 7,1% vs. 5,8% et 45,6% vs. 44,1%,  $p < 0,0001$ ), la dose de Lévothyrox à l'inclusion était plus souvent supérieure à 75 µg (63,5% vs. 59,5%,  $p < 0,0001$ ), et il s'agissait plus souvent d'un traitement initié depuis plus de 10 ans (50,9% vs. 45,5%,  $p < 0,0001$ ). De plus, ces

patients avaient plus souvent eu au moins 1 dosage de TSH dans les 3 mois précédant l'inclusion (48,4% vs.45,4%,  $p<0,0001$ ).

Les 17 200 patients du groupe NF ayant eu un arrêt des délivrances de traitement par lévothyroxine en France au cours du suivi étaient plus jeunes que ceux qui avaient poursuivi le traitement tout au long du suivi (58 ans en moyenne vs. 61,6 ans,  $p<0,0001$ ), et il s'agissait plus souvent de femmes (87,3% vs. 84,7%,  $p<0,0001$ ) et de personnes résidant en Ile-de-France ou en région PACA (respectivement : 24,4% vs. 13,4% et 11,0% vs. 8,2%,  $p<0,0001$ ). L'indication du traitement était plus souvent une hyperthyroïdie (3,8% vs. 1,8%,  $p<0,0001$ ), la dose de Lévothyrox à l'inclusion était plus souvent inférieure à 50 µg (16,6% vs. 4,7%,  $p<0,0001$ ) et il s'agissait plus souvent d'un traitement initié depuis moins de 5 ans (41,2% vs. 26,2%,  $p<0,0001$ ).

### 3-1-2. Dose de lévothyroxine

La dose quotidienne de lévothyroxine délivrée au cours du suivi était en moyenne de 106.1 µg/jour parmi les patients du groupe NF. Cette dose était très légèrement supérieure à celle délivrée aux patients du groupe AF au cours du suivi en 2016 (104.7 µg/jour ;  $p<0,0001$ ).

### 3-2. Conséquences sur les recours aux dosages de TSH

La fréquence des recours aux dosages de TSH au cours du suivi selon le groupe d'exposition est présentée dans le Tableau 6.

Parmi les patients du groupe NF, 84% ont eu au moins 1 dosage de TSH au cours du suivi. Cette proportion était plus élevée que parmi les patients du groupe AF (72% ;  $p<0,0001$ ). En moyenne, le nombre de dosages de TSH par patient au cours du suivi est passé de 1,17 en 2016 à 1,53 en 2017, soit une augmentation de 31%.

**Tableau 6 : Caractéristiques de la prise en charge de l'affection thyroïdienne au cours du suivi parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF**

|  | Groupe AF (2016)<br>N=1 037 553 | Groupe NF (2017)<br>N=1 037 553 | p-value*<br>NF vs. AF |
|--|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| <b>Traitement thyroïdien</b>                             |                                 |                                 |                       |
| <i>Poursuite du traitement<sup>#</sup></i>               |                                 |                                 |                       |
| Poursuite de la spécialité délivrée à l'inclusion, n (%) | 877 284 (97,4)                  | 738 995 (79,9)                  | $p<0,0001$            |
| Changement de spécialité, n (%)                          | 10621 (1,2)                     | 168690 (18,2)                   | $p<0,0001$            |
| Arrêt des délivrances en France, n (%)                   | 13059 (1,4)                     | 17200 (1,9)                     | $p<0,0001$            |
| <i>Dose de lévothyroxine</i>                             |                                 |                                 |                       |
| Dose quotidienne, moyenne (écart-type)                   | 104,7 (52,3)                    | 106,1 (52,5)                    | $p<0,0001$            |
| <b>Recours aux dosages de TSH</b>                        |                                 |                                 |                       |
| Patients ayant eu au moins 1 dosage de TSH, n (%)        | 746697 (72,0)                   | 871959 (84,0)                   | $p<0,0001$            |
| Nombre de dosages de TSH, moyenne (écart-type)           | 1,17 (1,2)                      | 1,53 (1,3)                      | $p<0,0001$            |

\* test du chi2 ou analyse de variance

<sup>#</sup> parmi les patients ayant eu au moins 1 remboursement de produit à base de lévothyroxine dans les 2 mois suivant l'inclusion

## 4- Risques associés au passage à la nouvelle formule du Lévothyrox

### 4-1. Hospitalisations et décès

#### ➤ Globalement

- *Au sein de la population traitée par Lévothyrox*

Au total, 96 402 patients du groupe NF (9,3%) ont été hospitalisés au moins une fois (quel que soit le motif d'hospitalisation) au cours du suivi en 2017, et 99 952 patients du groupe AF (9,6%) ont été hospitalisés au moins une fois au cours du suivi en 2016 (Tableau 7). En analyse multivariée, le risque d'hospitalisation toutes causes apparaissait diminué de 5% en 2017 comparé à 2016 (HR ajusté : 0,95, intervalle de confiance à 95% : [0,94-0,96]). En outre, parmi les sujets hospitalisés durant le suivi, le nombre d'hospitalisations a diminué entre 2016 et 2017 (de 2,3 séjours par patient en moyenne dans le groupe AF à 2,1 dans le groupe NF), de même que la durée cumulée de séjour à l'hôpital (de 17,9 à 15,7 jours en moyenne, respectivement).

Les risques d'hospitalisation spécifiquement en lien avec une pathologie de l'appareil cardio-respiratoire, une tentative de suicide ou un choc anaphylactique ne différaient pas statistiquement entre les deux groupes (HR ajustés de 0,99 [0,96-1,02], 0,94 [0,81-1,09] et 1,07 [0,76-1,51], respectivement). Le risque d'hospitalisation en lien avec une rhabdomyolyse était plus faible en 2017 qu'en 2016 (HR ajusté : 0,73 [0,56-0,95]).

Le nombre de décès au cours du suivi a atteint 6 355 dans le groupe NF (0,6%) et 6 387 dans le groupe AF (0,6%). En analyse multivariée, le risque de décès ne différait pas statistiquement entre les deux groupes (HR ajusté 0,98 [0,94-1,02]).

**Tableau 7 : Risques d'hospitalisation et de décès parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF**

|  | Groupe AF<br>(2016)<br>N=1 037 553 | Groupe NF<br>(2017)<br>N=1 037 553 | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>NF vs. AF |
|--|------------------------------------|------------------------------------|--|
|  | n (%)                              | n (%)                              |  |
| <b>Hospitalisation toutes causes</b>         | 99 952 (9,6)                       | 96 402 (9,3)                       | 0,95 [0,94-0,96]                             |
| <b>Hospitalisations par cause</b>            |                                    |                                    |  |
| Pathologie de l'appareil cardio-respiratoire | 8702 (0,8)                         | 8472 (0,8)                         | 0,99 [0,96-1,02]                             |
| <i>Evènement cardio-ischémique aigu</i>      | 2703 (0,3)                         | 2593 (0,3)                         | 0,98 [0,92-1,03]                             |
| <i>Accident vasculaire cérébral</i>          | 2910 (0,3)                         | 2901 (0,3)                         | 1,02 [0,96-1,07]                             |
| <i>Thrombose veineuse ou artérielle</i>      | 1118 (0,1)                         | 1112 (0,1)                         | 0,98 [0,89-1,06]                             |
| <i>Fibrillation auriculaire</i>              | 1141 (0,1)                         | 1118 (0,1)                         | 0,99 [0,91-1,08]                             |
| Tentative de suicide                         | 755 (0,1)                          | 726 (0,1)                          | 0,94 [0,81-1,09]                             |
| Choc anaphylactique                          | 69 (0,0)                           | 74 (0,0)                           | 1,07 [0,76-1,51]                             |
| Rhabdomyolyse <sup>2</sup>                   | 131 (0,0)                          | 96 (0,0)                           | 0,73 [0,56-0,95]                             |
| <b>Décès</b>                                 | 6387 (0,6)                         | 6355 (0,6)                         | 0,98 [0,94-1,02]                             |

HR : Hazard Ratio      IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

<sup>1</sup> Ajustement sur les comorbidités à l'inclusion

<sup>2</sup> Ajustement supplémentaire sur la consommation d'hypolipémiants

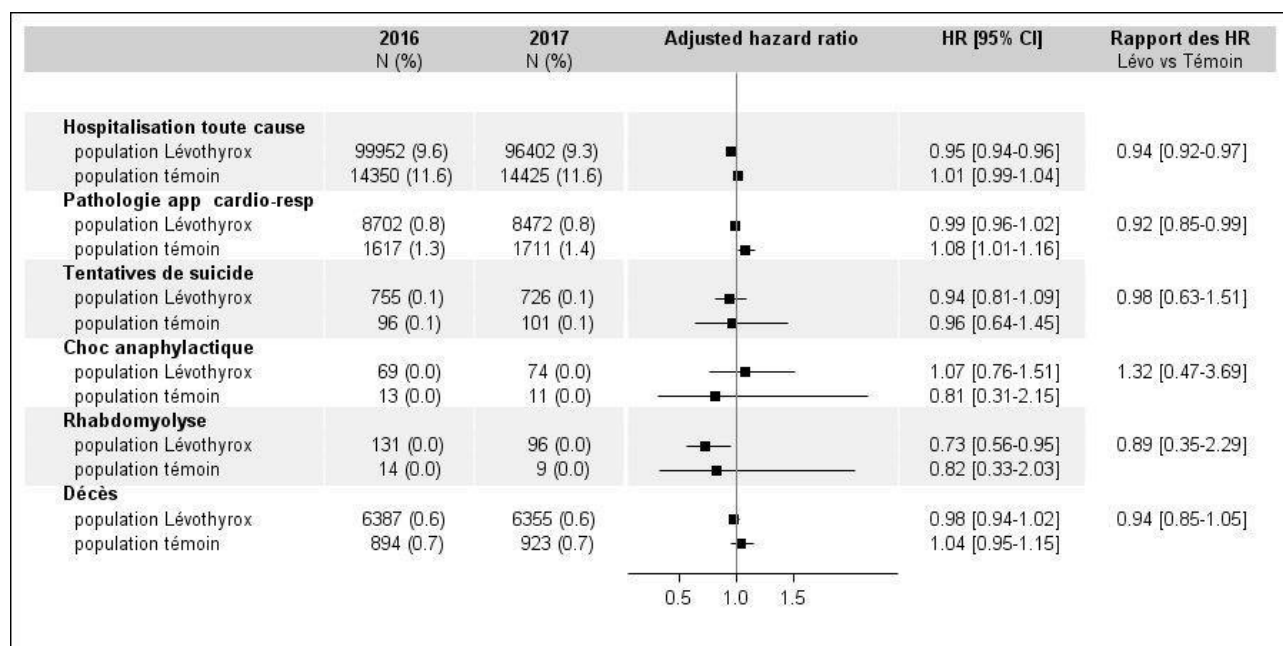
- *Mise en perspective avec la population témoin*

Alors que le risque d'hospitalisation toutes causes était plus faible en 2017 qu'en 2016 dans la population traitée par Lévothyrox, dans la population témoin ce risque ne différait pas statistiquement entre les deux années (HR ajusté : 1,01 [0,99-1,04]) (Figure 3 et tableau 8A de l'Annexe 8). Ainsi, relativement à la population témoin, le risque d'hospitalisation toutes causes dans la population traitée par Lévothyrox a significativement diminué entre 2016 et 2017 (rapport des HR : 0,94 [0,92-0,97]).

Alors que le risque d'hospitalisation en lien avec une pathologie de l'appareil cardio-respiratoire ne différait pas statistiquement en 2017 comparé à 2016 dans la population traitée par Lévothyrox, dans la population témoin ce risque était plus élevé en 2017 qu'en 2016 (HR ajusté : 1,08 [1,01-1,16]). Ainsi, relativement à la population témoin, le risque d'hospitalisation en lien avec une pathologie de l'appareil cardio-respiratoire dans la population traitée par Lévothyrox a significativement diminué entre 2016 et 2017 (rapport des HR : 0,92 [0,85-0,99]).

L'évolution entre 2016 et 2017 des risques d'hospitalisation en lien avec une tentative de suicide, un choc anaphylactique ou une rhabdomyolyse et du risque de décès ne différait pas entre la population traitée par Lévothyrox et la population témoin.

**Figure 3 : Hazard Ratios d'hospitalisation et de décès en 2017 versus en 2016 dans la population traitée par Lévothyrox et dans la population témoin**

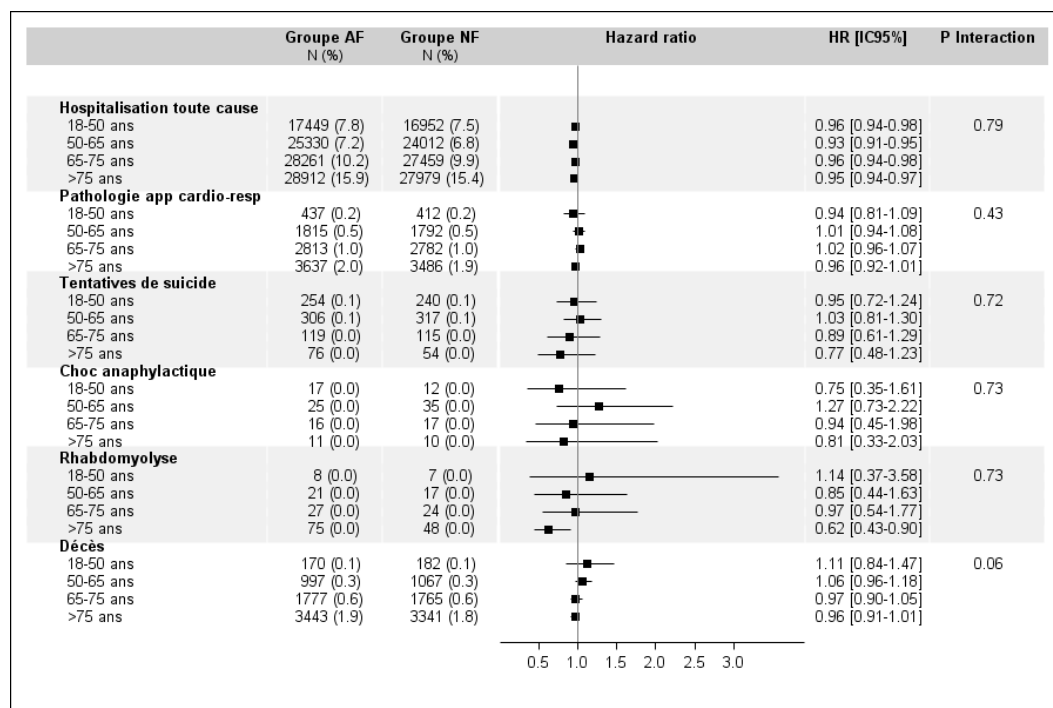


Les résultats étaient inchangés lorsque les personnes traitées par antidiabétiques oraux étaient exclues de la population traitée par Lévothyrox (tableau 9A en Annexe 9).

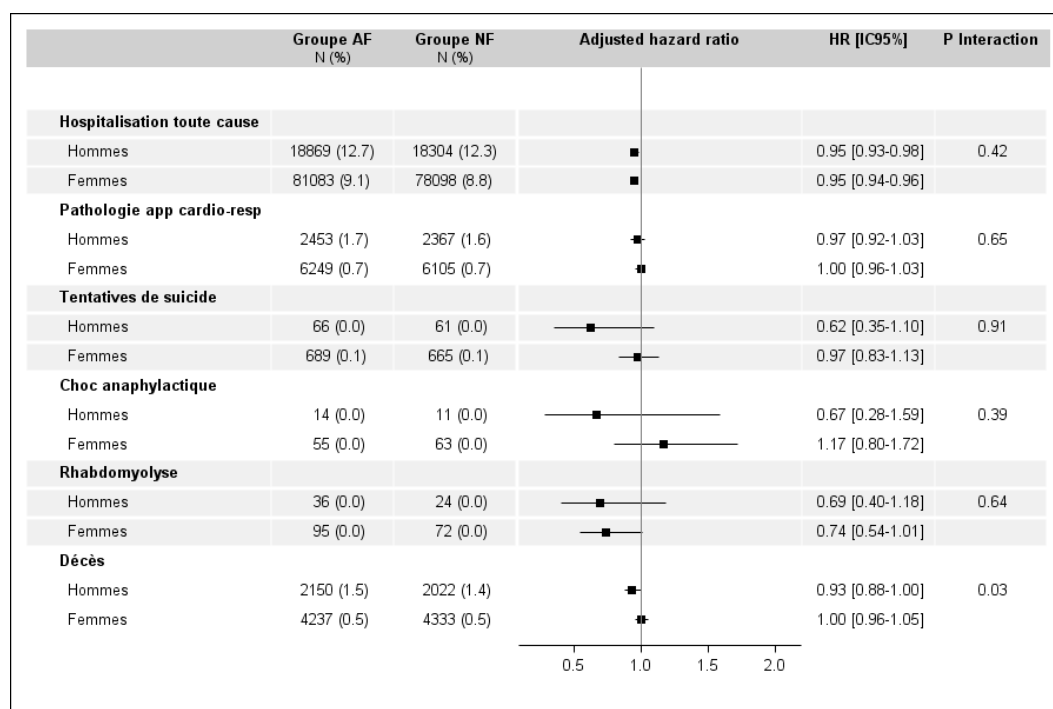
➤ *Séparément selon l'âge, le sexe, la dose de Lévothyrox et les comorbidités à l'inclusion*

Les résultats ne différaient pas selon l'âge, le sexe ou la dose de Lévothyrox (Figures 4, 5, 6). De même, les résultats ne différaient pas selon la présence de comorbidités à l'inclusion (Figure 7).

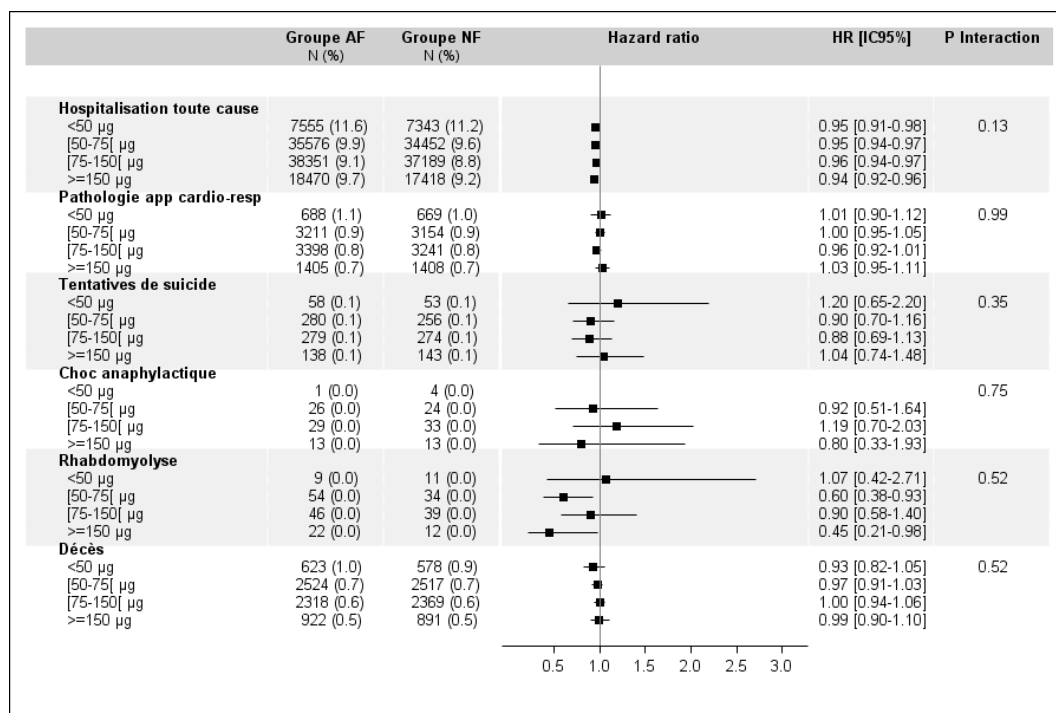
**Figure 4 : Risques d'hospitalisation et de décès parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF, selon le groupe d'âge**



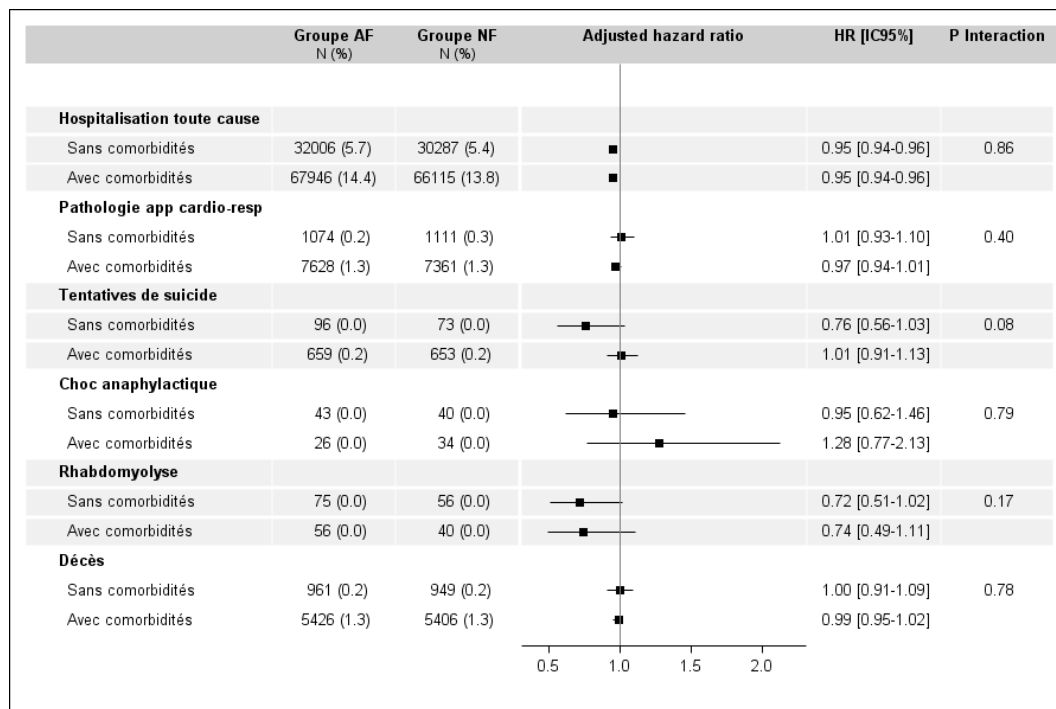
**Figure 5 : Risques d'hospitalisation et de décès parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF, selon le sexe**



**Figure 6 : Risques d'hospitalisation et de décès parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF, selon la dose de Lévothyrox à l'inclusion**



**Figure 7 : Risques d'hospitalisation et de décès parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF, selon la présence de comorbidités à l'inclusion**





➤ *Au cours de la période précoce de suivi*

En restreignant la période de suivi aux 2 premiers mois ou aux 4 premiers mois suivant l'inclusion, les Hazard Ratios d'hospitalisation et de décès en 2017 *versus* en 2016 dans la population traitée par Lévothyrox ne différaient pas de ceux rapportés sur l'ensemble de la période de suivi (tableau 10A en Annexe 10).

➤ *Séparément selon le maintien ou non du traitement par Lévothyrox NF au cours du suivi*

Que l'on considère séparément les patients du groupe NF qui avaient maintenu le traitement par Lévothyrox NF ou ceux qui avaient changé de spécialité ou eu un arrêt des délivrances de traitement par lévothyroxine en France au cours du suivi, les Hazard Ratios d'hospitalisation en 2017 *versus* en 2016 dans la population traitée par Lévothyrox ne différaient pas de ceux rapportés au niveau global (tableau 11A en Annexe 11).

#### 4-2. Arrêts de travail

➤ *Globalement*

- *Au sein de la population traitée par Lévothyrox*

Parmi les patients âgés de moins de 65 ans, 40 373 dans le groupe AF (7,0%) et 41 966 dans le groupe NF (7,2%) ont eu au moins une fois un arrêt de travail d'au moins 7 jours au cours du suivi (Tableau 8). En analyse multivariée, le risque d'arrêt de travail d'au moins 7 jours apparaissait augmenté de 2% en 2017 comparé à 2016 (HR ajusté : 1,02, intervalle de confiance à 95% : [1,01-1,04]).

**Tableau 8 : Risque d'arrêt de travail d'au moins 7 jours au cours du suivi parmi les patients âgés de moins de 65 ans du groupe NF comparés à ceux du groupe AF**

|   | Groupe AF<br>(2016)<br>N=580 806<br>n (%) | Groupe NF<br>(2017)<br>N= 579 661<br>n (%) | HR ajusté <sup>1</sup> [IC<br>95%]<br>NF vs. AF |
|---|---|--|---|
| <b>Au moins 1 arrêt de travail d'au moins 7 jours</b> | 40 373 (7,0)                              | 41 966 (7,2)                               | 1,02 [1,01-1,04]                                |

HR : Hazard Ratio      IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

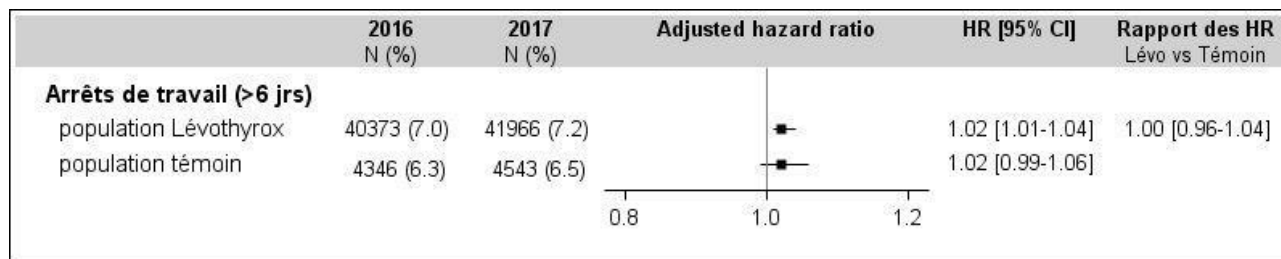
<sup>1</sup> Ajustement sur l'existence d'arrêts de travail dans les 6 mois précédant l'inclusion

- *Mise en perspective avec la population témoin*

Comme dans la population traitée par Lévothyrox, dans la population témoin le risque d'arrêt de travail d'au moins 7 jours parmi les patients âgés de moins de 65 ans était augmenté (bien que de façon non statistiquement significative) de 2% en 2017 comparé à 2016 (HR ajusté : 1,02 [0,99-1,06]) (Figure 8 et tableau 8B de l'Annexe 8). Ainsi, l'évolution entre 2016 et 2017 du risque d'arrêt de travail d'au moins 7 jours ne

différait pas entre la population traitée par Lévothyrox et la population témoin (rapport des HR : 1,00 [0,96-1,04]).

**Figure 8 : Hazard Ratio d'arrêt de travail d'au moins 7 jours parmi les patients âgés de moins de 65 ans en 2017 versus en 2016 dans la population traitée par Lévothyrox et dans la population témoin**

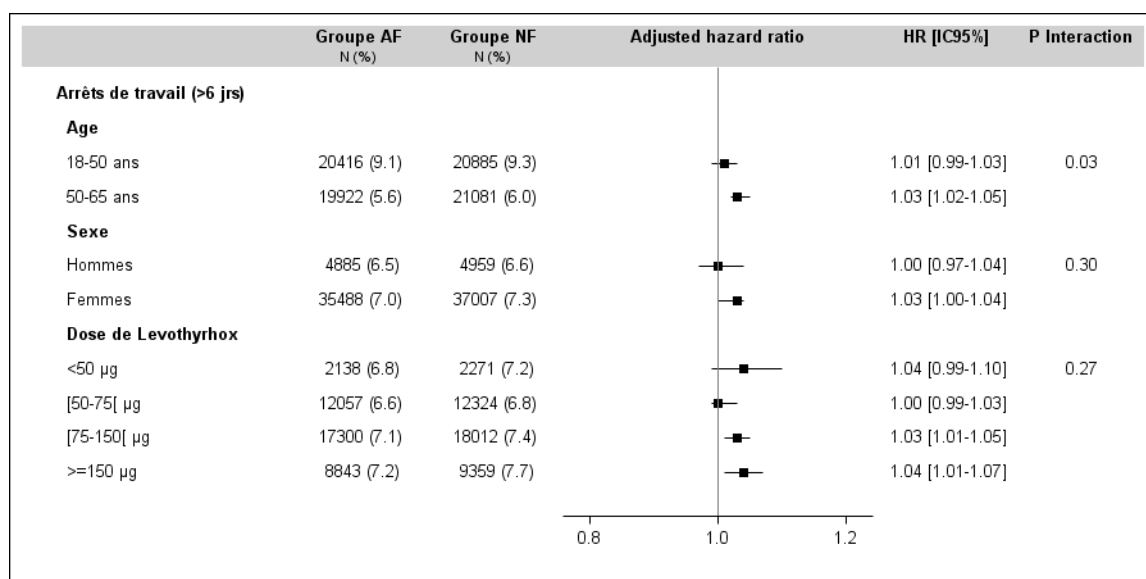


Les résultats étaient inchangés lorsque les personnes traitées par antidiabétiques oraux étaient exclues de la population traitée par Lévothyrox (tableau 9B en Annexe 9).

➤ *Séparément selon l'âge, le sexe et la dose de Lévothyrox à l'inclusion*

Les résultats ne différaient pas de façon notable selon l'âge, le sexe ou la dose de Lévothyrox (Figure 9).

**Figure 9 : Risques d'arrêt de travail d'au moins 7 jours parmi les patients âgés de moins de 65 ans du groupe NF comparés à ceux du groupe AF, selon le groupe d'âge, le sexe et la dose de Lévothyrox à l'inclusion**



➤ *Au cours de la période précoce de suivi*

En restreignant la période de suivi aux 2 premiers mois ou aux 4 premiers mois suivant l'inclusion, les Hazard Ratios d'arrêt de travail d'au moins 7 jours en 2017 *versus* en 2016 dans la population traitée par Lévothyrox ne différaient pas de ceux rapportés sur l'ensemble de la période de suivi (HR ajustés : 0,99 [0,97-1,02] et 1,00 [0,99-1,02], respectivement) (tableau 10B en Annexe 10).

➤ *Séparément selon le maintien ou non du traitement par Lévothyrox NF au cours du suivi*

En restreignant l'analyse aux patients du groupe NF qui avaient poursuivi le traitement par Lévothyrox NF tout au long du suivi et à leurs pairs du groupe AF, le Hazard Ratio d'arrêt de travail d'au moins 7 jours en 2017 *versus* en 2016 était proche de celui rapporté au niveau global (HR ajusté : 1,01 [0,99-1,02]). En restreignant l'analyse aux patients du groupe NF ayant changé de spécialité ou eu un arrêt des délivrances de traitement par lévothyroxine en France au cours du suivi et à leurs pairs du groupe AF, le Hazard Ratio d'arrêt de travail d'au moins 7 jours en 2017 *versus* en 2016 était plus élevé (HR ajusté : 1,11 [1,08-1,15]) (tableau 11B en Annexe 11).

#### 4-3. Recours aux soins ambulatoires

➤ *Globalement*

- *Au sein de la population traitée par Lévothyrox*

Parmi les patients traités par Lévothyrox le nombre moyen de consultations médicales (toutes spécialités confondues) au cours du suivi est passé de 6,1 en 2016 à 6,2 en 2017, soit une augmentation de 2% statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ) (Tableau 9). Cette augmentation a concerné les consultations auprès de médecins généralistes et spécialistes – à l'exception des cardiologues et des psychiatres.

**Tableau 9 : Fréquence des consultations médicales au cours du suivi parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF**

|  | Groupe AF<br>(2016)<br>N=1 037 553<br>Moyenne (écart-type) | Groupe NF<br>(2017)<br>N=1 037 553<br>Moyenne (écart-type) | p-value#<br>NF vs. AF® |
|--|--|--|------------------------|
| <b>Nombre de consultations médicales</b> |  |  |                        |
| Toutes spécialités                       | 6,1 (5,3)  | 6,2 (5,2)  | <0,0001                |
| Médecin généraliste                      | 4,1 (3,5)  | 4,2 (3,5)  | <0,0001                |
| Endocrinologue                           | 0,2 (0,5)  | 0,2 (0,6)  | <0,0001                |
| Cardiologue                              | 0,1 (0,6)  | 0,1 (0,5)  | 0,16                   |
| Psychiatre                               | 0,3 (2,3)  | 0,3 (2,2)  | 0,25                   |
| Neurologue                               | 0,0 (0,3)  | 0,1 (0,3)  | 0,001                  |
| ORL                                      | 0,1 (0,3)  | 0,1 (0,3)  | <0,0001                |
| Dermatologue                             | 0,1 (0,4)  | 0,1 (0,4)  | 0,004                  |
| Gastro-entérologue                       | 0,1 (0,4)  | 0,1 (0,4)  | 0,035                  |
| Autre spécialité                         | 1,2 (2,1)  | 1,2 (2,2)  | 0,004                  |

# Analyse de variance

La proportion de patients ayant consulté au moins une fois un médecin généraliste au cours du suivi atteignait 94,4% dans le groupe AF et 94,7% dans le groupe NF (Tableau 10). En analyse multivariée, le risque d'avoir consulté un médecin généraliste apparaissait significativement plus élevé en 2017 comparé à 2016 (HR ajusté : 1,01, intervalle de confiance à 95% : [1,01-1,02]). De même, le risque d'avoir consulté un endocrinologue était significativement plus élevé en 2017 qu'en 2016 (13,0% vs. 11,8% ; HR ajusté : 1,14 [1,13-1,16]), tout comme le risque d'avoir consulté un neurologue (3,3% vs. 3,1% ; HR ajusté : 1,06 [1,04-1,08]), un ORL (4,2% vs. 4,1% ; HR ajusté : 1,03 [1,02-1,05]), ou un médecin d'une spécialité « autre » (53,5% vs. 53,1% ; HR ajusté : 1,01 [1,01-1,02]).

**Tableau 10 : Risque d'avoir eu recours à au moins une consultation médicale au cours du suivi parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF**

|   | Groupe AF<br>(2016)<br>N=1 037 553<br>N (%) | Groupe NF<br>(2017)<br>N=1 037 553<br>N (%) | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>NF vs. AF |
|---|---|---|--|
| <b>Au moins 1 consultation médicale</b> |   |   |  |
| Toutes spécialités                      | 1 014 905 (97,8)                            | 1 017 133 (98,0)                            | 1,01 [1,00-1,01]                             |
| Médecin généraliste                     | 978 971 (94,4)                              | 982 764 (94,7)                              | 1,01 [1,01-1,02]                             |
| Endocrinologue                          | 122 582 (11,8)                              | 134 785 (13,0)                              | 1,14 [1,13-1,16]                             |
| Cardiologue                             | 102 888 (9,9)                               | 102 854 (9,9)                               | 1,00 [0,99-1,01]                             |
| Psychiatre                              | 39 478 (3,8)                                | 39 111 (3,8)                                | 0,99 [0,97-1,02]                             |
| Neurologue                              | 31 600 (3,1)                                | 34 102 (3,3)                                | 1,06 [1,04-1,08]                             |
| ORL                                     | 42 592 (4,1)                                | 43 885 (4,2)                                | 1,03 [1,02-1,05]                             |
| Dermatologue                            | 101 154 (9,8)                               | 102 150 (9,9)                               | 1,01 [1,00-1,02]                             |
| Gastro-entérologue                      | 60 941 (5,9)                                | 61 962 (6,0)                                | 1,00 [0,99-1,02]                             |
| Autre spécialité                        | 550 595 (53,1)                              | 555 130 (53,5)                              | 1,01 [1,01-1,02]                             |

HR : Hazard Ratio IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

<sup>1</sup> Ajustement sur la fréquence des consultations dans les 6 mois précédant l'inclusion

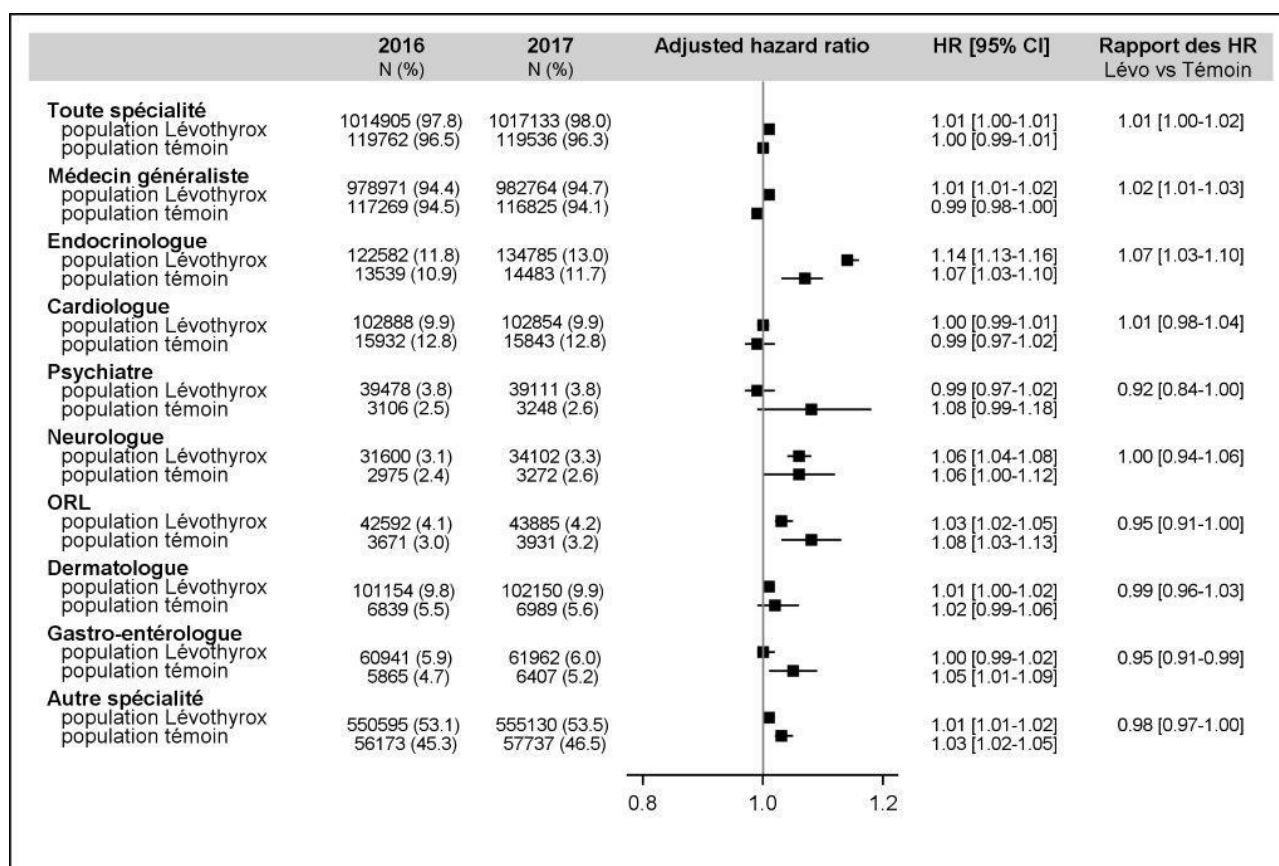
- *Mise en perspective avec la population témoin*

Alors que le risque d'avoir consulté un médecin généraliste avait augmenté entre 2016 et 2017 dans la population traitée par Lévothyrox, ce risque était resté stable dans la population témoin (HR ajusté : 0,99 [0,98-1,00]) (Figure 10 et tableau 8C de l'Annexe 8). Ainsi, relativement à la population témoin, le risque d'avoir consulté un médecin généraliste dans la population traitée par Lévothyrox a augmenté entre 2016 et 2017 (rapport des HR : 1,02 [1,01-1,03]).

Comme dans la population traitée par Lévothyrox, le risque d'avoir consulté un endocrinologue avait augmenté entre 2016 et 2017 dans la population témoin (HR ajusté : 1,07 [1,03-1,10]). Toutefois, cette augmentation était plus marquée dans la population traitée par Lévothyrox que dans la cohorte témoin. Ainsi, relativement à la population témoin, le risque d'avoir consulté un endocrinologue dans la population traitée par Lévothyrox a augmenté entre 2016 et 2017 (rapport des HR : 1,07 [1,03-1,10]).

L'évolution entre 2016 et 2017 du risque de recours aux autres médecins spécialistes ne différait pas entre la population traitée par Lévothyrox et la population témoin, à l'exception des recours aux consultations auprès de gastro-entérologues qui avaient augmenté dans la population témoin mais pas dans la population traitée par Lévothyrox.

**Figure 10 : Hazard Ratio de recours à au moins une consultation médicale en 2017 versus en 2016 dans la population traitée par Lévothyrox et dans la population témoin**

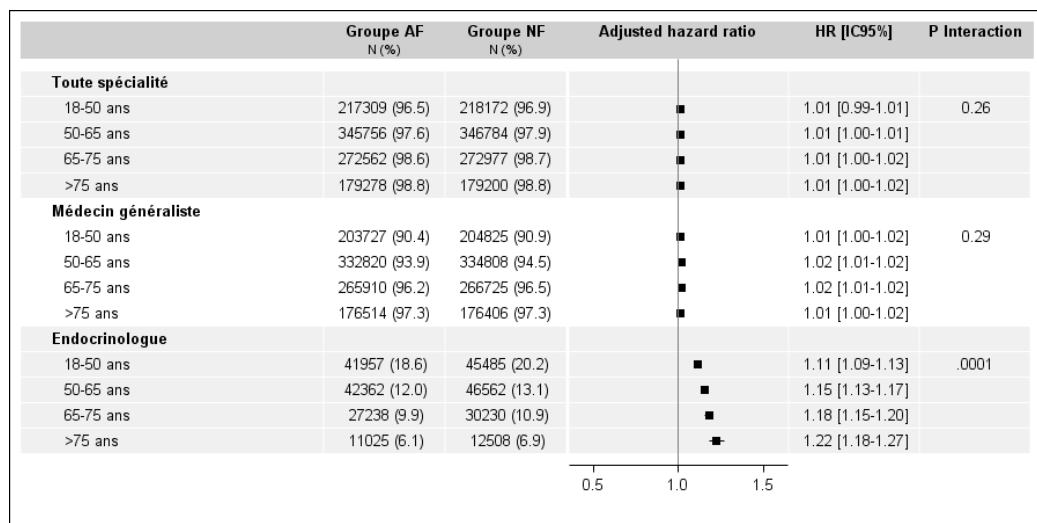


Les résultats étaient inchangés lorsque les personnes traitées par antidiabétiques oraux étaient exclues de la population traitée par Lévothyrox (tableau 9C en Annexe 9).

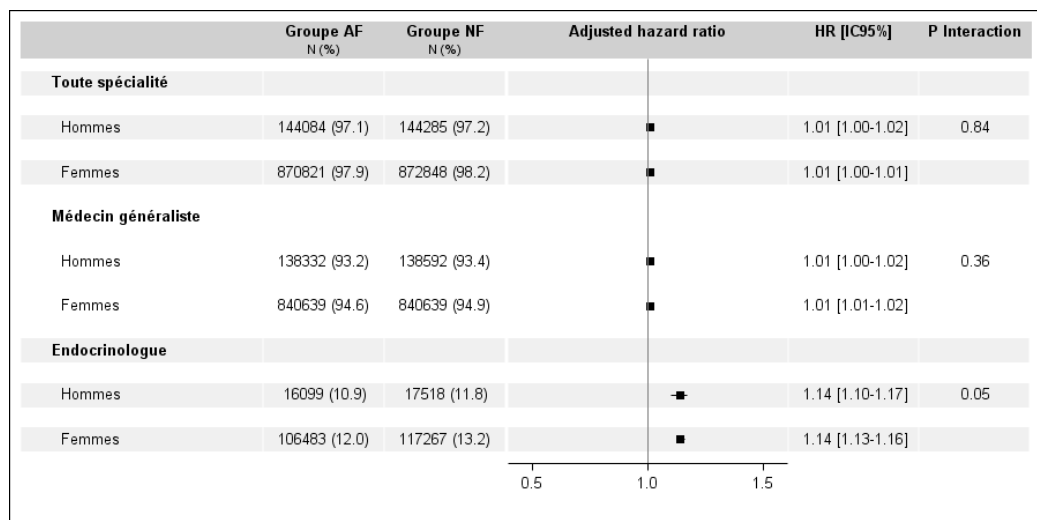
➤ *Séparément selon l'âge, le sexe et la dose de Lévothyrox à l'inclusion*

L'augmentation du risque de recours aux soins ambulatoires entre 2016 et 2017 dans la population traitée par Lévothyrox concernait tous les patients quel que soit leur âge et leur sexe (Figures 11 et 12). Toutefois, l'augmentation des consultations auprès d'un endocrinologue était d'autant plus marquée que l'âge des patients était élevé. Par ailleurs, si l'augmentation des recours aux consultations auprès d'un médecin généraliste entre 2016 et 2017 concernait l'ensemble des patients dont la dose de Lévothyrox à l'inclusion était supérieure à 50 µg, en revanche parmi les patients qui avaient des doses faibles ( $\leq 50$  µg) les recours auprès d'un médecin généraliste ont eu tendance à diminuer (Figure 13).

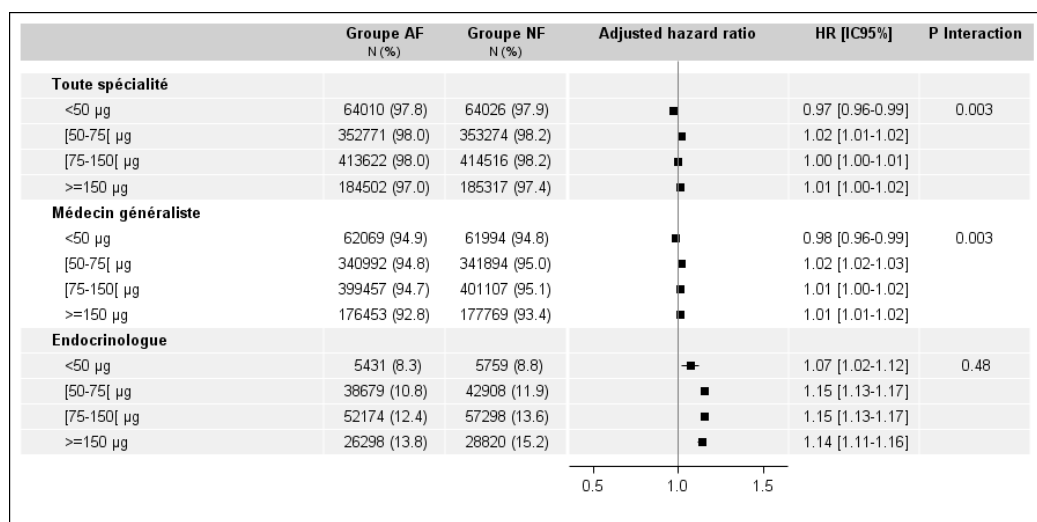
**Figure 11 : Risque de recours à au moins une consultation médicale parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF, selon la catégorie d'âge**



**Figure 12 : Risque de recours à au moins une consultation médicale parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF, selon le sexe**



**Figure 13 : Risque de recours à au moins une consultation médicale parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF, selon la dose de Lévothyrox à l'inclusion**



➤ *Au cours de la période précoce de suivi*

En restreignant la période de suivi aux 2 premiers mois ou aux 4 premiers mois suivant l'inclusion, le risque de recours à un endocrinologue était plus élevé parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF (HR ajustés : 1,02 [1,00-1,03] et 1,04 [1,03-1,05], respectivement), mais cette différence était moins marquée que sur l'ensemble de la période de suivi (tableau 10C en Annexe 10). Les Hazard Ratios de recours à un médecin généraliste et de recours aux autres spécialistes en 2017 *versus* en 2016 dans la population traitée par Lévothyrox étaient proches de ceux rapportés sur l'ensemble de la période de suivi.

➤ *Séparément selon le maintien ou non du traitement par Lévothyrox NF au cours du suivi*

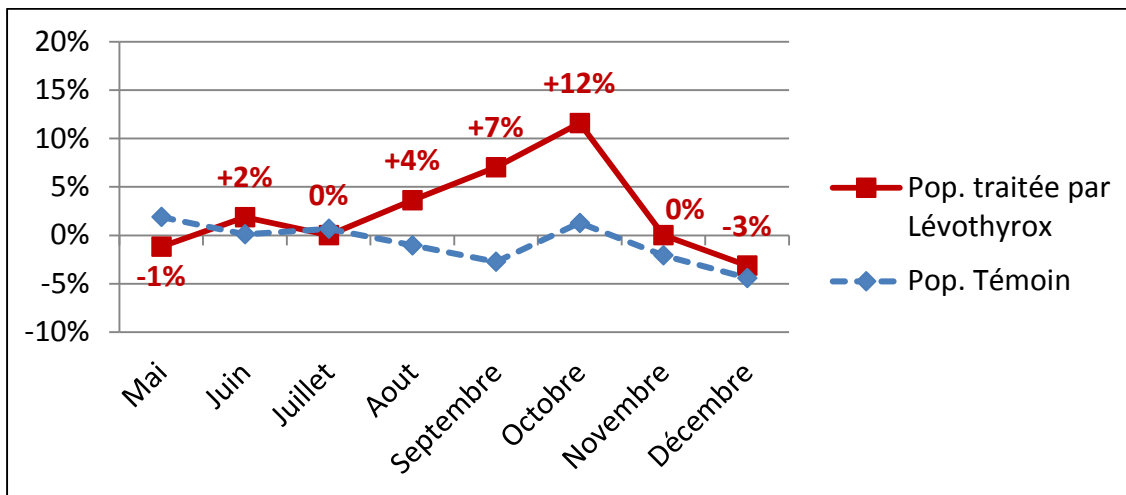
En restreignant l'analyse aux patients du groupe NF qui avaient poursuivi le traitement par Lévothyrox NF tout au long du suivi et à leurs pairs du groupe AF, les Hazard Ratios de recours à une consultation médicale, quelle que soit la spécialité, en 2017 *versus* en 2016 étaient proches de ceux rapportés au niveau global (HR ajustés variant de 0,96 à 1,08 selon les spécialités médicales). En restreignant l'analyse aux patients du groupe NF ayant changé de spécialité ou eu un arrêt des délivrances de traitement par lévothyroxine en France au cours du suivi et à leurs pairs du groupe AF, les Hazard Ratios de recours à une consultation médicale en 2017 *versus* en 2016 étaient plus élevés (HR ajustés variant de 1,08 à 1,46) (tableau 11C en Annexe 11).

➤ *Selon le mois de suivi*

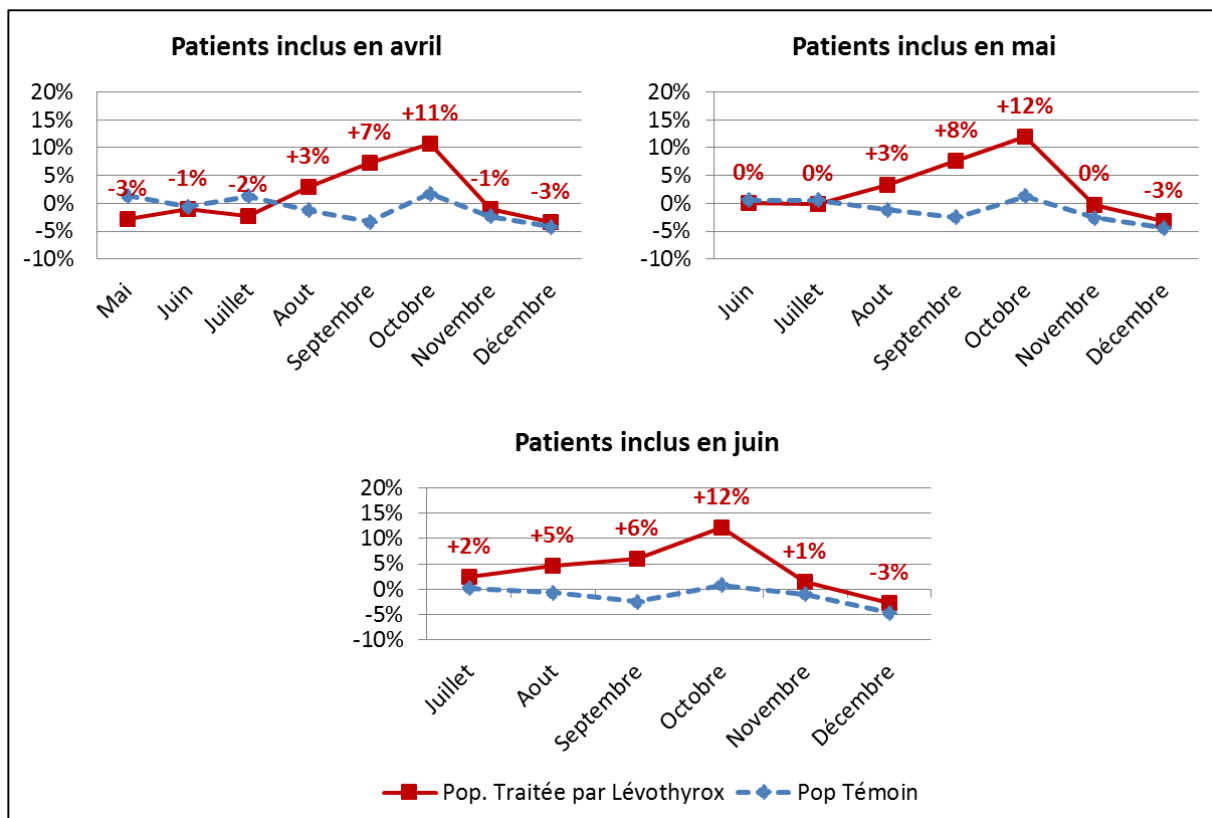
Parmi les patients traités par Lévothyrox, l'ampleur de la différence entre 2016 et 2017 dans la fréquence des recours aux consultations auprès d'un généraliste ou d'un endocrinologue était variable en fonction du mois de suivi (Figure 14). En effet, après une première période de mai à juillet au cours de laquelle le nombre de patients ayant consulté un généraliste ou un endocrinologue est resté comparable en 2017 par rapport à 2016, une différence est apparue à partir du mois d'août (+ 4% de patients ayant consulté un médecin généraliste ou un endocrinologue en 2017 comparé à 2016) puis s'est accentuée en septembre (+ 7%) et en octobre (+ 12%). A partir du mois de novembre, la proportion de patients ayant consulté un généraliste ou un endocrinologue a retrouvé un niveau comparable en 2017 par rapport à 2016. Au sein de la population témoin, la proportion de patients ayant consulté un généraliste ou un endocrinologue est restée relativement stable entre 2017 et 2016 quel que soit le mois de suivi.

Cette évolution temporelle est observée quel que soit le mois d'inclusion des patients (Figure 15).

**Figure 14 : Différence entre 2016 et 2017 dans la fréquence des recours aux consultations auprès d'un médecin généraliste ou d'un endocrinologue en fonction du mois de suivi**



**Figure 15 : Différence entre 2016 et 2017 dans la fréquence des recours aux consultations auprès d'un médecin généraliste ou d'un endocrinologue en fonction du mois de suivi, selon le mois d'inclusion.**





#### 4-4. Consommations médicamenteuses

##### 4-4-1. Consommation de médicaments utilisés pour traiter des symptômes somatiques

###### ➤ *Globalement*

- *Au sein de la population traitée par Lévothyrox*

La proportion de patients ayant consommé des antalgiques au cours du suivi atteignait 50,3% dans le groupe AF et 49,3% dans le groupe NF (Tableau 11). En analyse multivariée, le risque d'avoir consommé des antalgiques était significativement moins élevé en 2017 comparé à 2016 (HR ajusté : 0,98 [0,97-0,98]), tout comme le risque d'avoir consommé des antidiarrhéiques (1,97% vs. 2,03% ; HR ajusté : 0,93 [0,92-0,94]). Au contraire, le risque d'avoir consommé des corticoïdes ou des antihistaminiques était légèrement (mais significativement) plus élevé en 2017 qu'en 2016 (16,2% vs. 15,9% ; HR ajusté : 1,03 [1,02-1,04]). Les risques d'avoir consommé un traitement de l'hypotension orthostatique, un antimigraineux, ou un antivertigineux ne différaient pas de façon significative en 2017 comparé à 2016 (HR ajustés 1,10 [1,00-1,20], 0,98 [0,96-1,01] et 1,02 [1,00-1,03], respectivement).

**Tableau 11 : Risque de consommation de médicaments utilisés pour traiter des symptômes somatiques parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF**

|   | <b>Groupe AF<br/>(2016)<br/>N=1 037 553<br/>N(%)</b> | <b>Groupe NF<br/>(2017)<br/>N=1 037 553<br/>N(%)</b> | <b>HR ajusté<sup>1</sup> [IC 95%]<br/>NF vs. AF</b> |
|---|--|--|---|
| Antalgiques                               | 521633 (50,3)  | 511394 (49,3)  | 0,98 [0,97-0,98]                                    |
| Corticoïdes / antihistaminiques           | 164836 (15,9)  | 168513 (16,2)  | 1,03 [1,02-1,04]                                    |
| Traitement de l'hypotension orthostatique | 973 (0,1)  | 1129 (0,1)   | 1,10 [1,00-1,20]                                    |
| Antimigraineux                            | 15435 (1,5)  | 15256 (1,5)  | 0,98 [0,96-1,01]                                    |
| Antivertigineux                           | 20671 (2,0)  | 20317 (2,0)  | 1,02 [1,00-1,03]                                    |
| Antidiarrhéiques                          | 21124 (2,0)  | 20455 (2,0)  | 0,93 [0,92-0,94]                                    |

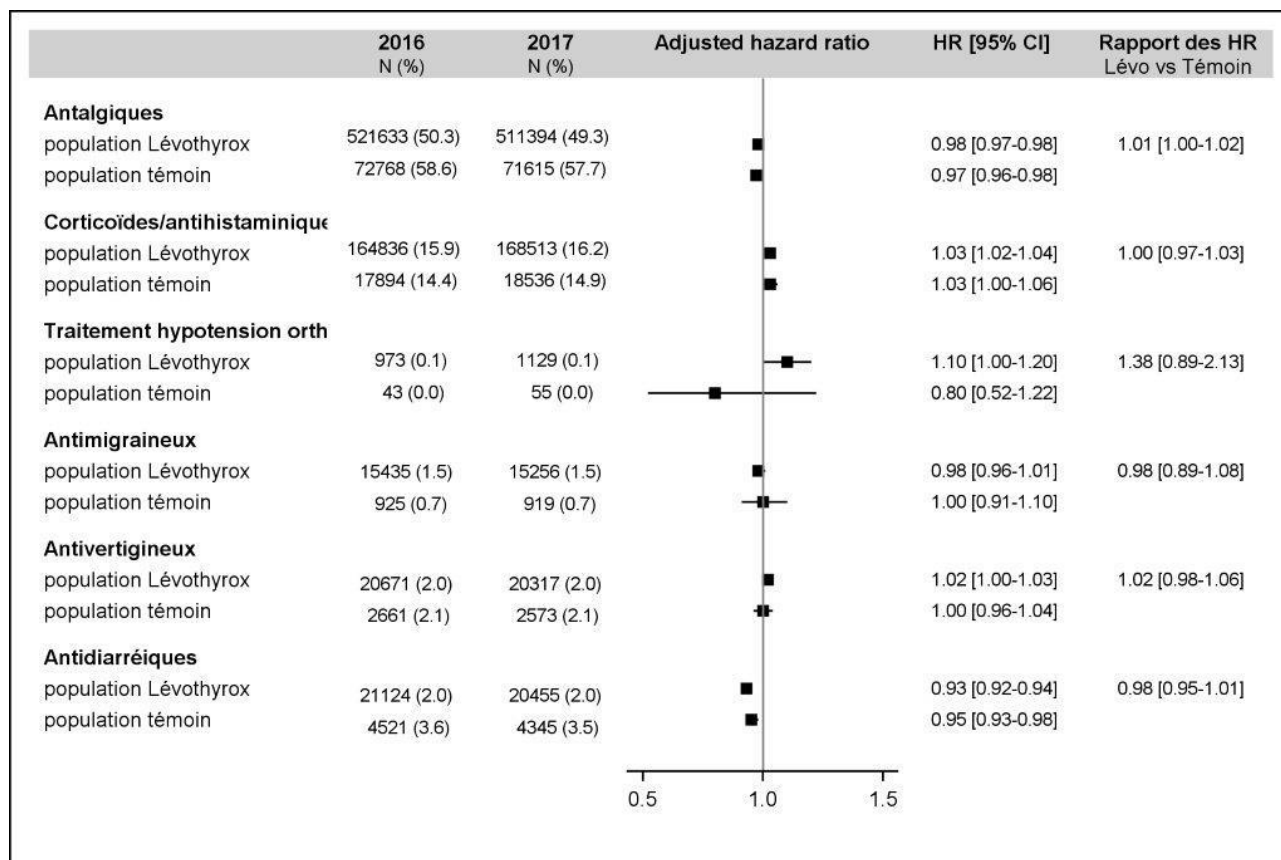
HR : Hazard Ratio      IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

<sup>1</sup>Ajustement sur la consommation de médicaments utilisés pour traiter des symptômes somatiques à l'inclusion

- *Mise en perspective avec la population témoin*

Comme dans la population traitée par Lévothyrox, dans la population témoin les risques d'avoir consommé des antalgiques ou des antidiarrhéiques avaient diminué entre 2016 et 2017 (HR ajustés : 0,97 [0,96-0,98] et 0,95 [0,93-0,98], respectivement), le risque d'avoir consommé des corticoïdes ou des antihistaminiques avait eu tendance à augmenter (HR ajusté : 1,03 [1,00-1,06]) et les risques d'avoir consommé un traitement de l'hypotension orthostatique, un antimigraineux, ou un antivertigineux étaient restés stables (HR ajustés : 0,80 [0,52-1,22], 1,00 [0,91-1,10] et 1,00 [0,96-1,04], respectivement) (Figure 16 et tableau 8D de l'Annexe 8). L'évolution entre 2016 et 2017 du risque de consommation de tous ces médicaments ne différait pas entre la population traitée par Lévothyrox et la population témoin.

**Figure 16 : Hazard Ratios de consommation de médicaments utilisés pour traiter des symptômes somatiques en 2017 versus en 2016 dans la population traitée par Lévothyrox et dans la population témoin**

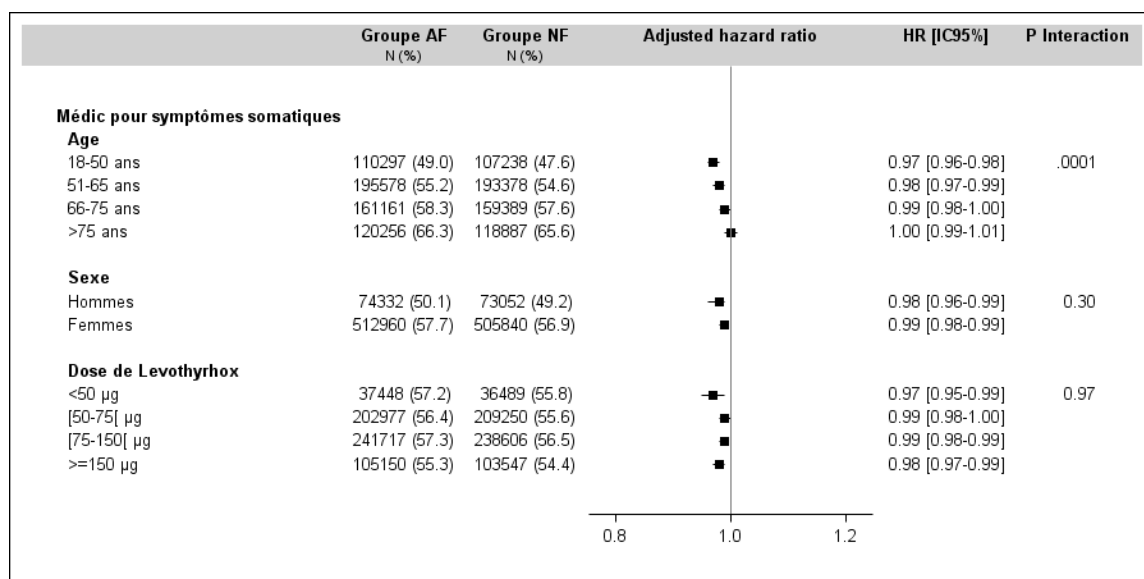


Les résultats étaient inchangés lorsque les personnes traitées par antidiabétiques oraux étaient exclues de la population traitée par Lévothyrox (tableau 9D en Annexe 9).

➤ *Séparément selon l'âge, le sexe et la dose de Lévothyrox*

Les résultats ne différaient pas selon le sexe et la dose de Lévothyrox (Figure 17). En revanche, la diminution du risque de consommation d'antalgiques entre 2016 et 2017 ne concernait que les patients âgés de moins de 65 ans, alors que parmi les personnes âgées de plus de 65 ans ce risque ne différait pas significativement entre 2016 et 2017.

**Figure 17 : Risque de consommation de médicaments utilisés pour traiter des symptômes somatiques parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF, selon le groupe d'âge, le sexe et la dose de Lévothyrox à l'inclusion**



➤ *Au cours de la période précoce de suivi*

En restreignant la période de suivi aux 2 premiers mois ou aux 4 premiers mois suivant l'inclusion, le risque de consommation d'un traitement de l'hypotension orthostatique dans la population traitée par Lévothyrox était légèrement plus élevé parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF (HR ajustés : 1,18 [1,04-1,35] et 1,14 [1,03-1,27], respectivement). Les Hazard Ratios de consommation des autres médicaments utilisés pour traiter des symptômes somatiques ne différaient pas de ceux rapportés sur l'ensemble de la période de suivi (tableau 10D en Annexe 10).

➤ *Séparément selon le maintien ou non du traitement par Lévothyrox NF au cours du suivi*

En restreignant l'analyse aux patients du groupe NF qui avaient poursuivi le traitement par Lévothyrox NF tout au long du suivi et à leurs pairs du groupe AF, les Hazard Ratios de consommation de médicaments utilisés pour traiter des symptômes somatiques en 2017 *versus* en 2016 étaient proches de ceux rapportés au niveau global (HR ajustés variant de 0,91 à 1,09). En restreignant l'analyse aux patients du groupe NF ayant changé de spécialité ou eu un arrêt des délivrances de traitement par lévothyroxine en France au cours du suivi et à leurs pairs du groupe AF, les Hazard Ratios de consommation d'antalgiques, de corticoïdes ou antihistaminiques, d'antimigraineux, d'antivertigineux et d'antidiarrhéiques en 2017 *versus* en 2016 étaient plus élevés (HR ajustés variant de 1,05 à 1,35) (tableau 11D en Annexe 11).

#### 4-4-2. Consommation de psychotropes

##### ➤ *Globalement*

- *Au sein de la population traitée par Lévothyrox*

La proportion de patients ayant consommé des antidépresseurs au cours du suivi atteignait 15,9% dans le groupe AF et 16,0% dans le groupe NF (Tableau 12). En analyse multivariée, le risque d'avoir consommé des antidépresseurs était légèrement (mais significativement) plus élevé en 2017 comparé à 2016 (HR ajusté : 1,03 [1,02-1,05]). Au contraire, le risque d'avoir consommé des benzodiazépines était légèrement (mais significativement) moins élevé en 2017 qu'en 2016 (19,4% vs. 20,2% ; HR ajusté : 0,98 [0,97-0,99]).

**Tableau 12 : Risque de consommation de psychotropes parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF**

|                 | <b>Groupe AF<br/>(2016)<br/>N=1 037 553<br/>N(%)</b> | <b>Groupe NF<br/>(2017)<br/>N=1 037 553<br/>N(%)</b> | <b>HR ajusté<sup>1</sup> [IC 95%]<br/>NF vs. AF</b> |
|-----------------|--|--|---|
| Antidépresseurs | 164850 (15,9)  | 165556 (16,0)  | 1,03 [1,02-1,05]                                    |
| Benzodiazépines | 209347 (20,2)  | 201067 (19,4)  | 0,98 [0,97-0,99]                                    |

HR : Hazard Ratio      IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

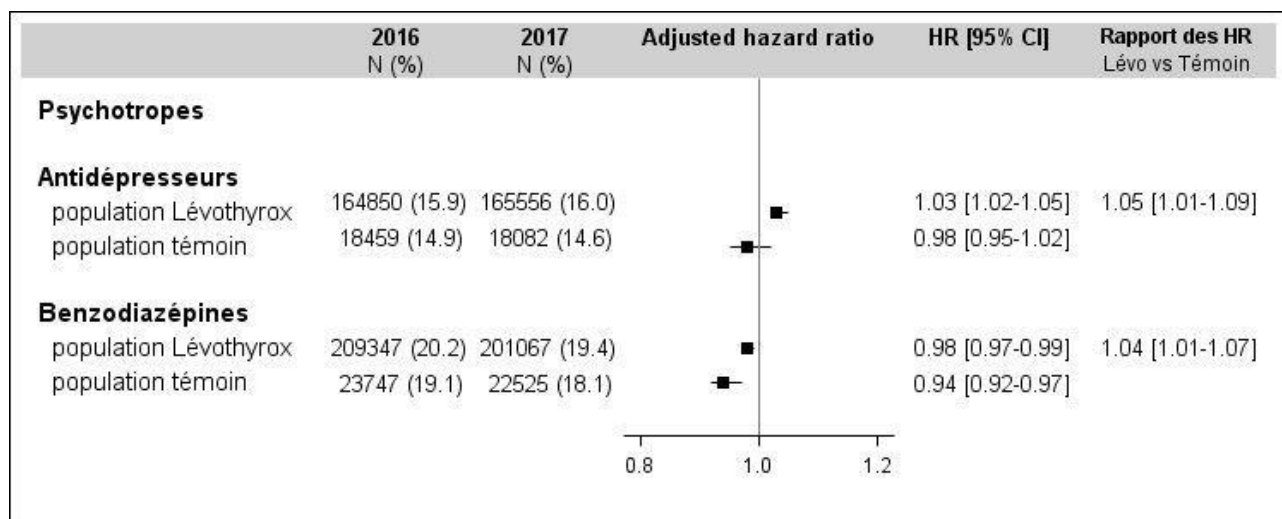
<sup>1</sup>Ajustement sur la consommation de psychotropes à l'inclusion

- *Mise en perspective avec la population témoin*

Alors que le risque d'avoir consommé des antidépresseurs était plus élevé en 2017 qu'en 2016 dans la population traitée par Lévothyrox, dans la population témoin ce risque ne différait pas statistiquement entre les deux années (HR ajusté : 0,98 [0,95-1,02]) (Figure 18 et tableau 8D de l'Annexe 8). Ainsi, relativement à la population témoin, le risque d'avoir consommé des antidépresseurs dans la population traitée par Lévothyrox a augmenté entre 2016 et 2017 (rapport des HR : 1,05 [1,01-1,09]).

Comme dans la population traitée par Lévothyrox, dans la population témoin le risque d'avoir consommé des benzodiazépines avait diminué entre 2016 et 2017 (HR ajusté : 0,94 [0,92-0,97]). Toutefois, cette diminution était moins marquée dans la population traitée par Lévothyrox que dans la population témoin. Ainsi, relativement à la population témoin, le risque d'avoir consommé des benzodiazépines dans la population traitée par Lévothyrox a augmenté entre 2016 et 2017 (rapport des HR : 1,04 [1,01-1,07]).

**Figure 18 : Hazard Ratios de consommation de psychotropes en 2017 versus en 2016 dans la population traitée par Lévothyrox et dans la population témoin**

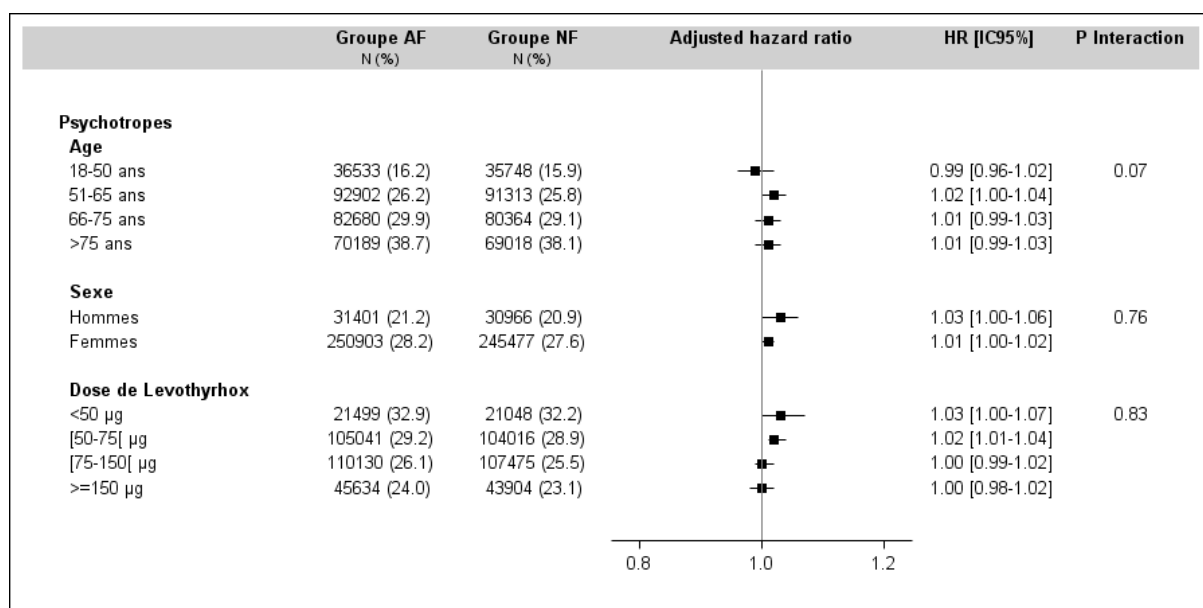


Les résultats étaient inchangés lorsque les personnes traitées par antidiabétiques oraux étaient exclues de la population traitée par Lévothyrox (tableau 9D en Annexe 9).

➤ *Séparément selon l'âge, le sexe et la dose de Lévothyrox*

Les résultats ne différaient pas selon l'âge, le sexe ou la dose de Lévothyrox (Figure 19).

**Figure 19 : Risque de consommation de psychotropes parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF, selon le groupe d'âge, le sexe et la dose de Lévothyrox à l'inclusion**



➤ *Au cours de la période précoce de suivi*

En restreignant la période de suivi aux 2 premiers mois ou aux 4 premiers mois suivant l'inclusion, les Hazard Ratios de consommation d'antidépresseurs et de benzodiazépines ne différaient pas de ceux rapportés sur l'ensemble de la période de suivi (tableau 10D en Annexe 10).

➤ *Séparément selon le maintien ou non du traitement par Lévothyrox NF au cours du suivi*

En restreignant l'analyse aux patients du groupe NF qui avaient poursuivi le traitement par Lévothyrox NF tout au long du suivi et à leurs pairs du groupe AF, les Hazard Ratios de consommation de psychotropes en 2017 *versus* en 2016 étaient proches de ceux rapportés au niveau global (HR ajustés : 1,06 [1,05-1,08] pour les antidépresseurs et 0,96 [0,95-0,97] pour les benzodiazépines). En restreignant l'analyse aux patients du groupe NF ayant changé de spécialité ou eu un arrêt des délivrances de traitement par lévothyroxine en France au cours du suivi et à leurs pairs du groupe AF, le Hazard Ratio de consommation d'antidépresseurs ne différait pas (HR ajusté : 1,04 [1,01-1,06] mais le Hazard Ratio de consommation de benzodiazépines en 2017 *versus* en 2016 était plus élevé (HR ajusté : 1,14 [1,12-1,16]) (tableau 11D en Annexe 11).

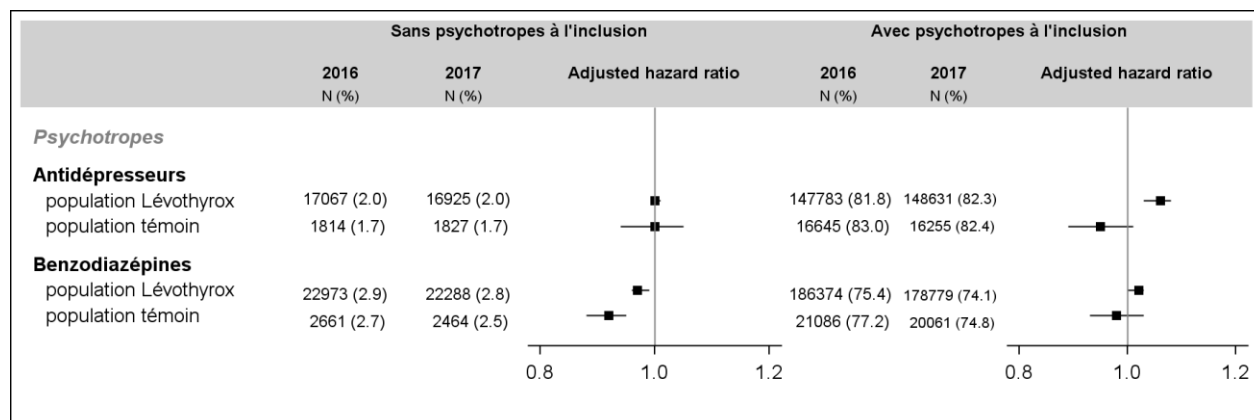
➤ *Selon la consommation de psychotropes à l'inclusion*

Les résultats étaient différents selon que les patients consommaient déjà des psychotropes dans l'année précédant l'inclusion ou non (Figure 20) :

- En ce qui concerne les antidépresseurs, parmi les personnes qui en avaient consommé dans l'année précédant l'inclusion le risque de consommation au cours du suivi avait augmenté entre 2016 et 2017 dans la population traitée par Lévothyrox (HR ajusté 1,06 [1,03-1,08]) alors qu'il avait eu tendance à diminuer dans la population témoin (HR ajusté 0,95 [0,89-1,01]). En revanche, parmi les personnes qui n'en avaient pas consommé dans l'année précédant l'inclusion le risque de consommation au cours du suivi était resté stable entre 2016 et 2017 aussi bien dans la population traitée par Lévothyrox (HR ajusté 1,00 [1,00-1,01]) que dans la population témoin (HR ajusté 1,00 [0,94-1,05]). Ainsi, l'augmentation de risque de consommation d'antidépresseurs entre 2016 et 2017 dans la population traitée par Lévothyrox correspondait à une plus grande fréquence de renouvellement de ces traitements par rapport à la population témoin (rapport des HR : 1,12 [1,04-1,19]), mais pas à une différence dans la fréquence des initiations (rapport des HR : 1,00 [0,95-1,06]).
- Concernant les benzodiazépines, parmi les personnes qui en avaient consommé dans l'année précédant l'inclusion le risque de consommation au cours du suivi avait eu légèrement tendance à augmenter entre 2016 et 2017 dans la population traitée par Lévothyrox (HR ajusté 1,02 [1,00-1,03]) alors qu'il était resté stable dans la population témoin (HR ajusté 0,98 [0,93-1,03]). Parmi les personnes qui n'en avaient pas consommé dans l'année précédant l'inclusion, le risque de consommation au cours du suivi avait diminué entre 2016 et 2017 dans la population traitée par Lévothyrox (HR ajusté 0,97 [0,96-0,99]) mais de façon légèrement moins marquée que dans la population témoin (HR ajusté 0,92 [0,88-0,95]). Ainsi, l'augmentation relative de risque de consommation de benzodiazépines entre 2016 et 2017 dans la population traitée par Lévothyrox relativement à la population témoin concernait à la fois les initiations

(rapport des HR : 1,05 [1,01-1,10]) et les renouvellements (rapport des HR : 1,04 [0,99-1,10]) de ces traitements.

**Figure 20 : Risque de consommation de psychotropes parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF, selon la consommation de psychotropes à l'inclusion**



#### 4-4-3. Consommation de médicaments des pathologies cardiovasculaires

##### ► Globalement

- Au sein de la population traitée par Lévothyrox

En analyse multivariée, le risque d'avoir consommé des antihypertenseurs était légèrement (mais significativement) plus élevé en 2017 comparé à 2016 (HR ajusté : 1,03 [1,03-1,04]) (Tableau 13). Par ailleurs, le risque d'avoir consommé des anticoagulants était augmenté de 21% en 2017 comparé à 2016 (HR ajusté : 1,21 [1,19-1,23]). Au contraire, le risque d'avoir consommé des hypolipémiants était légèrement (mais significativement) moins élevé en 2017 qu'en 2016 (HR ajusté : 0,99 [0,98-0,99]). Les risques d'avoir consommé des antiagrégants plaquettaires ou des antiarythmiques ne différaient pas de façon significative en 2017 comparé à 2016 (HR ajustés 1,00 [1,00-1,01] et 1,00 [0,99-1,01], respectivement).

**Tableau 13 : Risque de consommation de médicaments des pathologies cardiovasculaires parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF**

|                             | Groupe AF<br>(2016)<br>N=1 037 553<br>N(%) | Groupe NF<br>(2017)<br>N=1 037 553<br>N(%) | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>NF vs. AF |
|-----------------------------|--|--|--|
| Antihypertenseurs           | 450290 (43,4)                              | 446920 (43,1)                              | 1,03 [1,03-1,04]                             |
| Hypolipémiants              | 265433 (25,6)                              | 255936 (24,7)                              | 0,99 [0,98-0,99]                             |
| Antiagrégants plaquettaires | 150544 (14,5)                              | 148734 (14,3)                              | 1,00 [1,00-1,01]                             |
| Anticoagulants              | 34464 (3,3)                                | 41122 (4,0)                                | 1,21 [1,19-1,23]                             |
| Antiarythmiques             | 53279 (5,1)                                | 52670 (5,1)                                | 1,00 [0,99-1,01]                             |

HR : Hazard Ratio IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

<sup>1</sup>Ajustement sur la consommation de médicaments des pathologies cardiovasculaires à l'inclusion

- *Mise en perspective avec la population témoin*

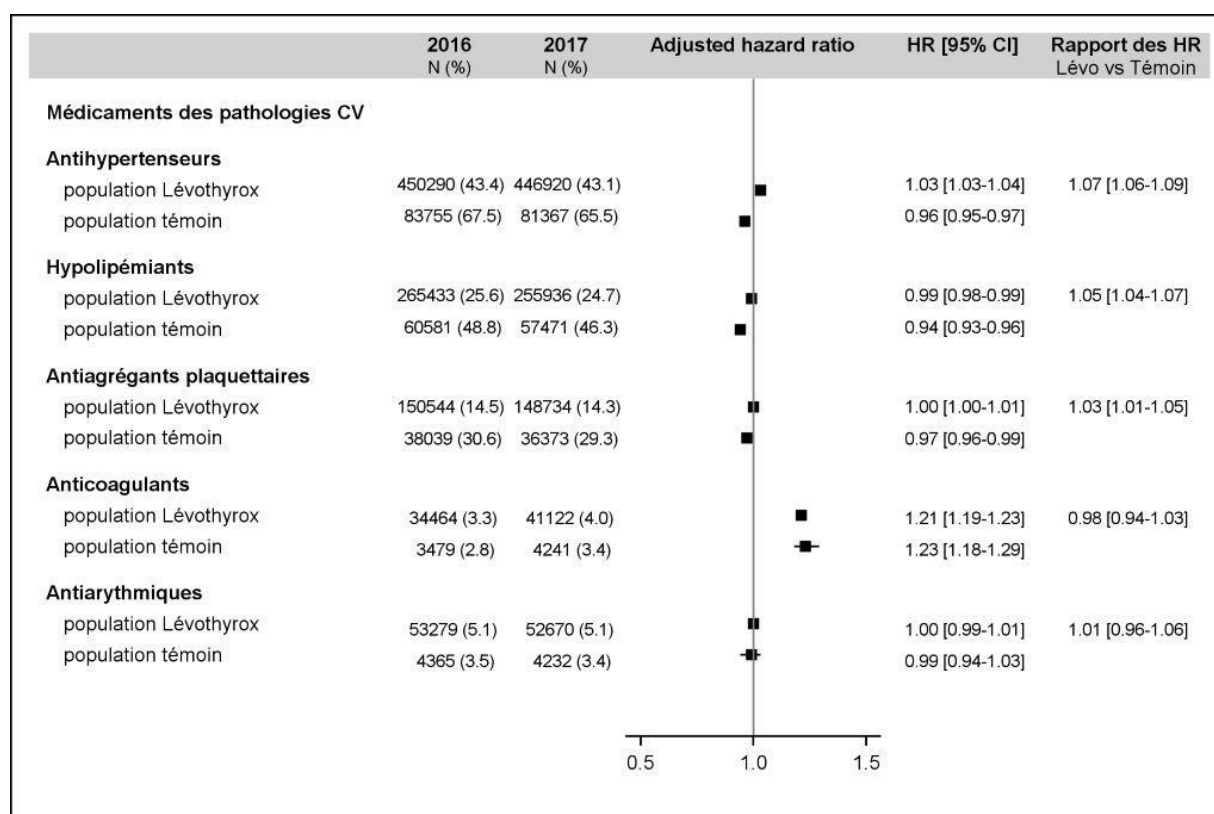
Alors que le risque d'avoir consommé des antihypertenseurs était plus élevé en 2017 qu'en 2016 dans la population traitée par Lévothyrox, dans la population témoin ce risque avait diminué entre les deux années (HR ajusté : 0,96 [0,95-0,97]) (Figure 21 et tableau 8D de l'Annexe 8). Ainsi, relativement à la population témoin, le risque d'avoir consommé des antihypertenseurs dans la population traitée par Lévothyrox a augmenté entre 2016 et 2017 (rapport des HR : 1,07 [1,06-1,09]).

Comme dans la population traitée par Lévothyrox, dans la population témoin le risque d'avoir consommé des hypolipémiants avait diminué entre 2016 et 2017 (HR ajusté : 0,94 [0,93-0,96]). Toutefois, cette diminution était moins marquée dans la population traitée par Lévothyrox que dans la population témoin. Ainsi, relativement à la population témoin, le risque d'avoir consommé des hypolipémiants dans la population traitée par Lévothyrox a augmenté entre 2016 et 2017 (rapport des HR : 1,05 [1,04-1,07]).

Alors que le risque d'avoir consommé des antiagrégants plaquettaires était comparable entre 2017 et 2016 dans la population traitée par Lévothyrox, dans la population témoin ce risque avait diminué entre les deux années (HR ajusté : 0,97 [0,96-0,99]). Ainsi, relativement à la population témoin, le risque d'avoir consommé des antiagrégants plaquettaires dans la population traitée par Lévothyrox a augmenté entre 2016 et 2017 (rapport des HR : 1,03 [1,01-1,05]).

L'évolution entre 2016 et 2017 du risque de consommation d'anticoagulants et d'antiarythmiques ne différait pas entre la population traitée par Lévothyrox et la population témoin.

**Figure 21 : Hazard Ratios de consommation de médicaments des pathologies cardiovasculaires en 2017 versus en 2016 dans la population traitée par Lévothyrox et dans la population témoin**



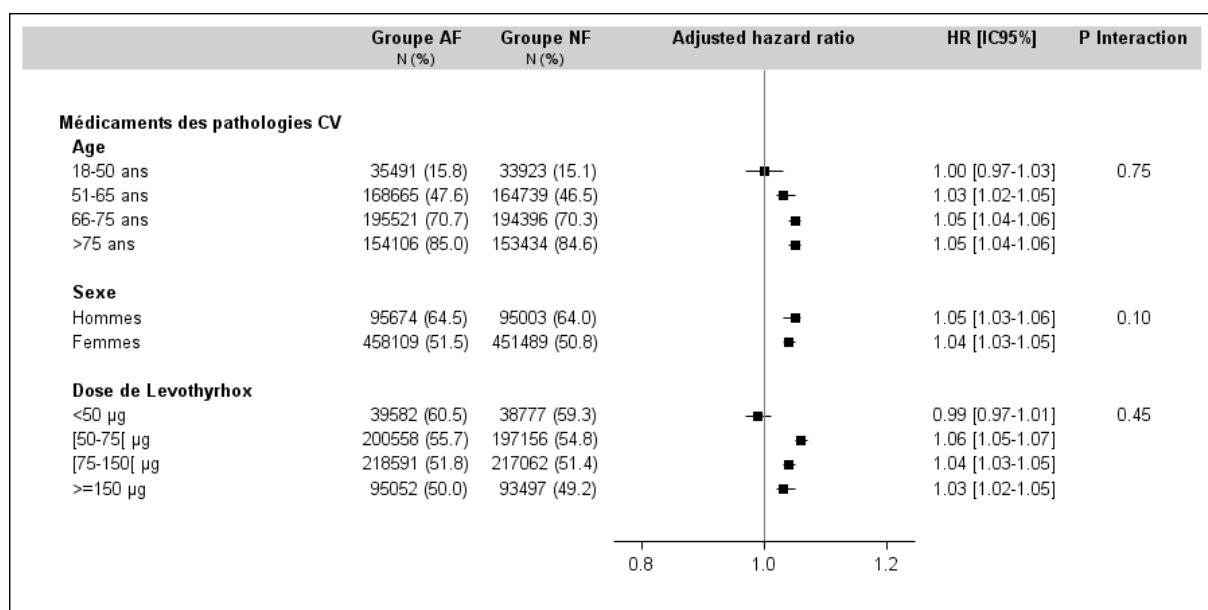


Les résultats étaient inchangés lorsque les personnes traitées par antidiabétiques oraux étaient exclues de la population traitée par Lévothyrox (tableau 9D en Annexe 9).

➤ *Séparément selon l'âge, le sexe et la dose de Lévothyrox*

Les résultats ne différaient pas selon l'âge, le sexe ou la dose de Lévothyrox (Figure 22).

**Figure 22 : Risque de consommation de médicaments des pathologies cardiovasculaires parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF, selon le groupe d'âge, le sexe et la dose de Lévothyrox à l'inclusion**



➤ *Au cours de la période précoce de suivi*

En restreignant la période de suivi aux 2 premiers mois ou aux 4 premiers mois suivant l'inclusion, les Hazard Ratios de consommation de médicaments des pathologies cardiovasculaires ne différaient pas de ceux rapportés sur l'ensemble de la période de suivi (tableau 10D en Annexe 10).

➤ *Séparément selon le maintien ou non du traitement par Lévothyrox NF au cours du suivi*

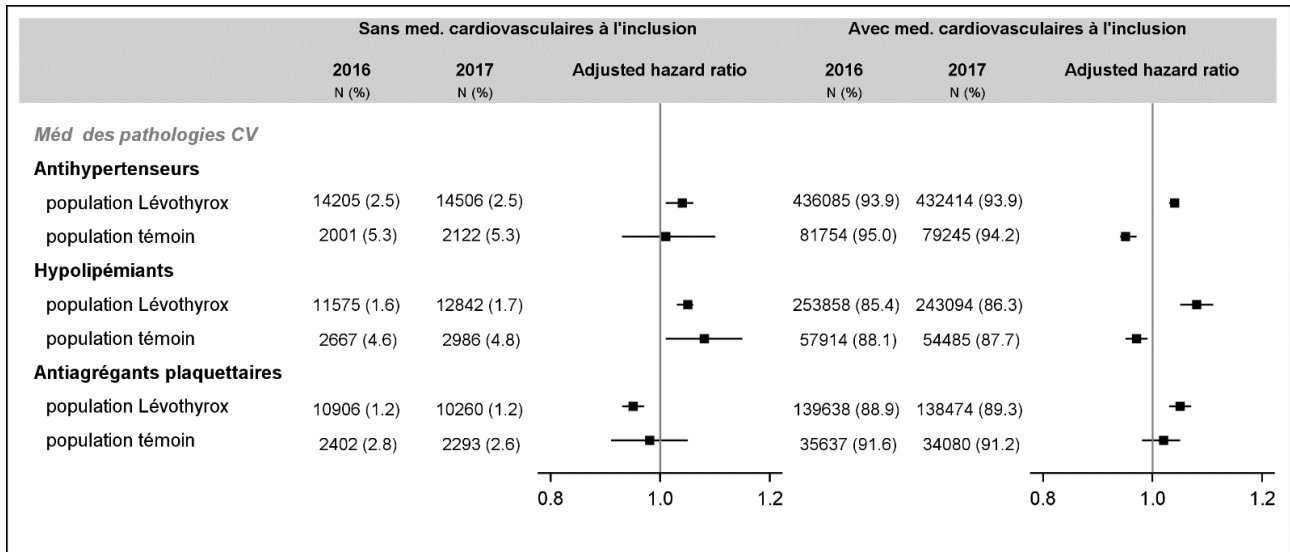
Que l'on considère les patients du groupe NF qui avaient maintenu le traitement par Lévothyrox NF ou ceux qui avaient changé de spécialité ou eu un arrêt des délivrances de traitement par lévothyroxine en France au cours du suivi, les Hazard Ratios de consommation de médicaments des pathologies cardiovasculaires en 2017 *versus* en 2016 dans la population traitée par Lévothyrox étaient proches de ceux rapportés au niveau global (tableau 11D en Annexe 11).

➤ *Selon la consommation de médicaments des pathologies cardiovasculaires à l'inclusion*

Pour la consommation d'antihypertenseurs, d'hypolipémiants et d'antiagrégants plaquettaires les résultats étaient différents selon que les patients consommaient déjà ces médicaments au moment de l'inclusion ou non (Figure 23) :

- En ce qui concerne les antihypertenseurs, parmi les personnes qui en avaient consommé dans l'année précédant l'inclusion le risque de consommation au cours du suivi avait augmenté entre 2016 et 2017 dans la population traitée par Lévothyrox (HR ajusté 1,04 [1,03-1,04]) alors qu'il avait diminué dans la population témoin (HR ajusté 0,95 [0,94-0,97]). Parmi les personnes qui n'en avaient pas consommé dans l'année précédant l'inclusion, le risque de consommation au cours du suivi avait aussi augmenté entre 2016 et 2017 dans la population traitée par Lévothyrox (HR ajusté 1,04 [1,01-1,06]), mais cette évolution ne différait pas de celle observée dans la population témoin (HR ajusté 1,01 [0,93-1,10]). Ainsi, l'augmentation de risque de consommation d'antihypertenseurs entre 2016 et 2017 dans la population traitée par Lévothyrox correspondait à une plus grande fréquence de renouvellement de ces traitements par rapport à la population témoin (rapport des HR : 1,09 [1,08-1,11]), mais pas à une différence dans la fréquence des initiations (rapport des HR : 1,03 [0,94-1,12]).
- Concernant les hypolipémiants, parmi les personnes qui en avaient consommé dans l'année précédant l'inclusion le risque de consommation au cours du suivi avait augmenté entre 2016 et 2017 dans la population traitée par Lévothyrox (HR ajusté 1,08 [1,05-1,11]) alors qu'il avait diminué dans la population témoin (HR ajusté 0,97 [0,95-0,99]). En revanche, parmi les personnes qui n'en avaient pas consommé dans l'année précédant l'inclusion le risque de consommation au cours du suivi avait augmenté entre 2016 et 2017 aussi bien dans la population traitée par Lévothyrox (HR ajusté 1,05 [1,03-1,06]) que dans la population témoin (HR ajusté 1,08 [1,01-1,15]). Ainsi, l'augmentation de risque de consommation d'hypolipémiants entre 2016 et 2017 dans la population traitée par Lévothyrox correspondait à une plus grande fréquence de renouvellement de ces traitements par rapport à la population témoin (rapport des HR : 1,11 [1,08-1,15]), mais pas à une différence dans la fréquence des initiations (rapport des HR : 0,97 [0,91-1,04]).
- Concernant les antiagrégants plaquettaires, parmi les personnes qui en avaient consommé dans l'année précédant l'inclusion le risque de consommation au cours du suivi avait augmenté entre 2016 et 2017 dans la population traitée par Lévothyrox (HR ajusté 1,05 [1,03-1,07]), et dans la population témoin la même tendance était observée mais de façon légèrement moins marquée (HR ajusté 1,02 [0,98-1,05]). Parmi les personnes qui n'en avaient pas consommé dans l'année précédant l'inclusion, le risque de consommation au cours du suivi avait au contraire diminué entre 2016 et 2017 dans la population traitée par Lévothyrox (HR ajusté 0,95 [0,93-0,97]), et dans la population témoin la même tendance était observée (HR ajusté 0,98 [0,91-1,05]). Ainsi, l'augmentation de risque de consommation d'antiagrégants plaquettaires entre 2016 et 2017 dans la population traitée par Lévothyrox correspondait à une fréquence légèrement plus élevée de renouvellement de ces traitements par rapport à la population témoin (rapport des HR : 1,03 [0,99-1,07]), mais pas à une différence dans la fréquence des initiations (rapport des HR : 0,97 [0,90-1,04]).

**Figure 23 : Risque de consommation de médicaments des pathologies cardiovasculaires parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF, selon la consommation de médicaments des pathologies cardiovasculaires à l'inclusion**



## DISCUSSION

### Synthèse des principaux résultats

Grâce à une approche épidémiologique comparative, cette étude portant sur plus de 2 millions de personnes traitées par lévothyroxine, suivies pendant 7,5 mois en moyenne, apporte des informations nouvelles sur les conséquences du passage à la nouvelle formule du Lévothyrox en France au printemps 2017.

En termes de conséquences sur la prise en charge de l'affection thyroïdienne des patients traités, les résultats mettent en évidence une moindre fréquence de maintien du traitement par Lévothyrox suite au passage à la nouvelle formule (fin 2017, de l'ordre de 80% des patients avaient poursuivi la spécialité qui leur avait été délivrée à l'inclusion *versus* plus de 97% fin 2016). Cette différence est essentiellement due au passage à d'autres spécialités à base de lévothyroxine disponibles à partir d'octobre 2017 dans le cadre de la diversification de l'offre (alors qu'auparavant aucune alternative au Lévothyrox n'était disponible en France). Ainsi, fin 2017 18% des patients qui avaient initié le Lévothyrox NF entre avril et juin étaient passés à une autre spécialité. Les arrêts de délivrance de traitement par lévothyroxine en France, bien que plus fréquents en 2017 qu'en 2016 (1,9% *versus* 1,4%), sont restés relativement rares. Par ailleurs, les résultats mettent en évidence une nette augmentation de la fréquence des dosages de TSH suite au passage à la nouvelle formule (de 1,17 dosage par patient en moyenne en 2016 à 1,53 en 2017, soit +31%). L'extrapolation de ces chiffres à l'ensemble de la population traitée en France (3 millions de personnes environ) conduit à estimer qu'en 2017, ce sont de l'ordre de 1 080 000 dosages de TSH supplémentaires qui auraient été réalisés suite au passage à la nouvelle formule du Lévothyrox. L'augmentation des recours aux dosages de TSH était attendue compte tenu de la recommandation faite aux professionnels de santé de surveiller l'équilibre thyroïdien chez certaines catégories de patients lors du changement de formule.

L'impact à court terme du passage à la nouvelle formule du Lévothyrox sur l'état de santé et le recours aux soins a été mesuré en utilisant des indicateurs nombreux et variés en lien avec les effets indésirables déclarés au système de pharmacovigilance.

Les résultats ne fournissent pas d'argument en faveur d'un risque augmenté de problèmes de santé graves au cours des mois suivant l'initiation du Lévothyrox NF. En effet, ils ne mettent pas en évidence d'augmentation de survenue d'hospitalisations ou de décès parmi les patients traités par Lévothyrox NF en 2017 comparé aux patients traités par Lévothyrox AF en 2016. Une légère augmentation (+2%) des arrêts de travail d'au moins 7 jours est mise en évidence entre 2016 et 2017 parmi les patients traités par Lévothyrox, toutefois cette augmentation apparaît similaire à celle observée au cours de la même période dans la population « témoin » constituée de patients traités par antidiabétiques oraux. De même, l'évolution entre 2016 et 2017 des consommations de médicaments utilisés pour traiter des symptômes somatiques tels que ceux notifiés en pharmacovigilance (antalgiques, corticoïdes/antihistaminiques, traitements de l'hypotension orthostatique, antimigraineux, antivertigineux, antidiarrhéiques) est similaire parmi les patients traités par Lévothyrox et dans la population témoin.

En revanche, les résultats mettent en évidence une augmentation des recours aux soins ambulatoires et de certaines consommations médicamenteuses en lien avec le passage à la nouvelle formule du Lévothyrox. Ainsi, parmi les patients traités par Lévothyrox le nombre de consultations médicales (toutes spécialités confondues) a augmenté de 2% entre 2016 et 2017 (de 6,1 à 6,2 consultations en moyenne sur l'ensemble du suivi). L'extrapolation à l'ensemble de la population traitée en France conduit à estimer qu'en 2017, de l'ordre de 360 000 consultations médicales supplémentaires auraient été effectuées suite au passage à la nouvelle formule du Lévothyrox. Cette augmentation, qui a tout particulièrement concerné les recours auprès de médecins généralistes et d'endocrinologues, s'est concentrée sur la période d'août à octobre 2017, et ce quel que soit le mois d'initiation du Lévothyrox NF. Probable corollaire de cette augmentation, il apparaît que les renouvellements de traitements chroniques (antidépresseurs, antihypertenseurs, hypolipémiants, antiagrégants plaquettaires) ont légèrement augmenté en lien avec le passage à la nouvelle formule du Lévothyrox. Par ailleurs, une légère diminution (-2%) de la consommation de benzodiazépines est mise en évidence entre 2016 et 2017 parmi les patients traités par Lévothyrox. Toutefois, cette baisse apparaît moins marquée que celle observée au cours de la même période dans la population témoin (-6%), elle doit donc s'interpréter comme une augmentation relative de la consommation de benzodiazépines en lien avec le passage à la nouvelle formule du Lévothyrox.

L'ensemble des résultats reste inchangé après exclusion des personnes traitées par antidiabétiques oraux de la population traitée par Lévothyrox. En outre, les résultats sont généralement identiques quels que soient l'âge, le sexe et la dose de Lévothyrox à l'inclusion, et ils apparaissent très proches de ceux rapportés au niveau global lorsque l'analyse est restreinte à la période précoce des 2 ou des 4 premiers mois de suivi ou aux patients du groupe NF ayant poursuivi le traitement par Lévothyrox NF tout au long du suivi. Parmi les patients du groupe NF ayant changé de spécialité ou eu un arrêt des délivrances de traitement par lévothyroxine en France au cours du suivi, les différences par rapport aux patients traités par Lévothyrox AF en 2016 apparaissent un peu plus marquées en termes d'arrêts de travail, de recours aux soins ambulatoires et de consommations médicamenteuses, mais on n'observe pas plus d'hospitalisations.

## Interprétation des résultats à la lumière des autres informations disponibles

Les produits à base de lévothyroxine sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire pour lesquels la différence entre dose efficace et dose inappropriée est faible. De ce fait, l'ajustement posologique de ces traitements nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, l'équilibre thyroïdien pouvant être sensible à de faibles variations de dose. En outre, tout changement de spécialité ou modification de formulation d'un produit à base de lévothyroxine est susceptible de provoquer un déséquilibre thérapeutique (surdosage ou sous-dosage) à l'origine d'effets indésirables.

Dans le passé, divers changements de spécialité ou de formulation d'un produit à base de lévothyroxine ont donné lieu à une augmentation des cas d'effets indésirables dans différents pays :

- Changement de formulation de l'Eltroxin en Nouvelle-Zélande en 2007-2008, au Danemark en 2009 et en Israël en 2011

- Changement de conditionnement de Thyrax aux Pays-Bas en 2014
- Lancement du générique de Lévothyrox en France en 2009

En Nouvelle-Zélande en 2008, les conséquences du changement de formulation de l'Eltroxin (modification des excipients accompagnée d'un changement d'aspect des comprimés) ont été particulièrement problématiques, avec un nombre de signalements d'effets indésirables multiplié par près de 2000 dans les mois suivant l'introduction des nouveaux comprimés. Une analyse a posteriori de cette « expérience » néo-zélandaise a suggéré que la composition du nouveau médicament lui-même et sa qualité pharmaceutique n'ont probablement pas été à l'origine de la plupart des effets indésirables rapportés, mais que ceux-ci ont plutôt résulté de la conjonction de plusieurs éléments, notamment un manque d'information des patients sur le changement de formulation, une forte médiatisation autour des effets indésirables signalés et l'absence sur le marché national d'alternative à l'Eltroxin pour le traitement des troubles thyroïdiens [7]. L'effet de ces différents facteurs conjugués a pu conduire à attribuer au changement de formulation des symptômes sans lien avec le traitement et/ou à attribuer à une toxicité de la nouvelle formule des symptômes de déséquilibre thyroïdien dus à la marge thérapeutique étroite du médicament, comme cela a été rapporté dans d'autres contextes [8].

Le contexte en France lors de la mise à disposition de la nouvelle formule du Lévothyrox en 2017 présentait des similitudes avec celui de la Nouvelle-Zélande en 2008. En effet, l'information sur le changement de formulation est passée largement inaperçue auprès des professionnels de santé et des patients ; de plus, les effets indésirables rapportés à partir du début de l'été 2017 ont donné lieu à une importante vague de médiatisation, particulièrement entre les mois d'août et octobre 2017 ; enfin, aucune alternative au Lévothyrox n'était disponible jusqu'en octobre 2017. La nette augmentation des recours aux soins concentrée sur la période d'août à octobre 2017 et la hausse relative de l'utilisation des benzodiazépines en lien avec le passage à la nouvelle formule du Lévothyrox mises en évidence dans cette étude reflètent, comme en Nouvelle-Zélande en 2008, les difficultés rencontrées par les patients lors du changement de formule probablement du fait de ces différents facteurs conjugués. En revanche, les résultats ne fournissent pas d'argument en faveur d'une toxicité propre de la nouvelle formule du Lévothyrox.

D'autres expériences notables de changement de formulation d'un produit à base de lévothyroxine n'ayant pas donné lieu à une recrudescence de signalement d'effets indésirables méritent d'être signalées. En Belgique en 2015, le changement de formule de la L-Thyroxine Christiaens, qui avait été accompagné par une information détaillée à l'attention des professionnels de santé et des patients, s'est déroulé sans heurt. Surtout, plus récemment la nouvelle formule du Lévothyrox a été introduite en 2018 en Suisse et en Turquie. Au moment de la rédaction de ce rapport, aucune augmentation de signalements d'effets indésirables n'avait été rapportée suite au déploiement de la nouvelle formule dans ces deux pays. Ces expériences apportent des arguments supplémentaires en faveur de l'absence de toxicité propre à la nouvelle formule du Lévothyrox.

## Forces et limites de l'étude

Cette étude permet pour la première fois de disposer de données sur l'état de santé et les recours aux soins des personnes ayant initié la nouvelle formule du Lévothyrox au printemps 2017, à l'échelle de l'ensemble de la population traitée en France.

Grâce à l'utilisation des bases de données nationales exhaustives du SNDS, l'étude, portant sur une population de plus de 2 millions de patients traités par Lévothyrox, était en mesure de détecter des différences même faibles entre les patients exposés à la nouvelle formule en 2017 et ceux qui utilisaient l'ancienne formule l'année précédente. De plus, les informations disponibles dans le SNDS ont permis de considérer des indicateurs d'état de santé et de recours aux soins variés. L'utilisation des données du SNDS à des fins de pharmaco-épidémiologie, notamment par l'équipe ayant réalisé cette étude, a fait l'objet de nombreuses publications scientifiques internationales au cours des dernières années, démontrant ainsi leur intérêt majeur et leur validité pour la production de connaissances en matière de sécurité des produits de santé [9-15].

L'approche comparative mise en œuvre a permis, grâce à des méthodes épidémiologiques classiques d'appariement et d'ajustement, de mesurer les risques de survenue des événements de santé étudiés parmi les patients exposés à la nouvelle formule en 2017 en comparaison de ceux qui utilisaient l'ancienne formule l'année précédente, à caractéristiques individuelles comparables en termes de données sociodémographiques, de prise en charge de l'affection thyroïdienne et de comorbidité à l'inclusion. De plus, les différences de risques entre les deux groupes de patients traités par Lévothyrox ont été mises en perspective avec celles mesurées entre les années 2016 et 2017 dans une population témoin constituée d'un échantillon aléatoire de près de 250 000 patients recevant des antidiabétiques oraux, non traités par Lévothyrox, dont la distribution en termes d'âge, de sexe et de date de délivrance du traitement était similaire à celle de la population traitée par Lévothyrox. Le choix de considérer des patients diabétiques pour cette population témoin était motivé par le fait qu'il devait s'agir de patients atteints d'une pathologie chronique nécessitant un traitement au long cours comme la pathologie thyroïdienne, mais dont la prise en charge devait être restée stable entre 2016 et 2017. Ainsi, au sein de cette population témoin les éventuelles différences de risques mesurées entre les années 2016 et 2017 étaient susceptibles de refléter non pas une évolution de prise en charge mais des variations conjoncturelles plus générales entre 2016 et 2017 dans les indicateurs utilisés, comme par exemple des variations liées à des événements épidémiques (grippe saisonnière) ou climatiques majeurs (épisode de canicule) ayant eu un effet sur la santé et les recours aux soins d'une partie importante de la population en France, ou à une évolution dans les informations recueillies dans le SNDS (codage des diagnostics hospitaliers par exemple). Même si l'on ne peut exclure formellement un phénomène de confusion résiduelle, l'ensemble des analyses effectuées a ainsi permis de faire la part des choses entre les rôles respectifs de caractéristiques propres aux patients, de variations conjoncturelles et du passage à la nouvelle formule du Lévothyrox pour expliquer les différences mises en évidence entre les patients exposés à la nouvelle formule en 2017 et ceux qui utilisaient l'ancienne formule l'année précédente.

Toutefois, cette étude comporte un certain nombre de limites qu'il convient de noter.

Tout d'abord, du fait de la nature médico-administrative des données du SNDS, certains événements de santé non repérables sur la base des informations disponibles n'ont pu être considérés dans l'étude. Il s'agit

notamment de symptômes généraux de type asthénie ou ralentissement général, ou encore de la perte de cheveux, si ces symptômes n'ont pas donné lieu à un traitement médicamenteux ou à une hospitalisation. Même si les données sur les recours aux soins ambulatoires apportent de façon indirecte des informations sur ce type de symptômes, d'autres sources de données seraient nécessaires pour mesurer spécifiquement les risques de survenue de ce type d'événements en lien avec la nouvelle formule du Lévothyrox.

Les analyses ont été effectuées selon une approche « en intention de traiter », c'est à dire en considérant les patients exposés au traitement qui leur avait été délivré à l'inclusion (Lévothyrox AF ou NF) pendant toute la durée du suivi dans l'étude. Si la quasi-totalité des patients du groupe AF (plus de 97%) avaient bien poursuivi la spécialité délivrée à l'inclusion pendant tout le suivi, dans le groupe NF une part notable des patients étaient passés à une spécialité autre que le Lévothyrox NF (18% des patients) ou, dans une moindre mesure, avaient eu un arrêt des délivrances de traitement par lévothyroxine en France au cours du suivi (2%). Ainsi, dans l'hypothèse où ces changements de traitement ou arrêts de délivrance auraient été motivés par d'éventuels effets indésirables du Lévothyrox NF qui auraient ensuite régressé grâce à son interruption, les analyses réalisées pourraient avoir conduit à sous-estimer une éventuelle différence de risques entre les groupes AF et NF. Toutefois, les différentes analyses complémentaires effectuées n'apportent pas d'argument en faveur de cette hypothèse. En effet, les analyses restreintes à la période précoce des 2 ou des 4 premiers mois de suivi, soit avant la survenue des changements de traitement (effectués en moyenne 5,4 mois après l'inclusion), conduisent à des résultats généralement similaires à ceux de l'analyse menée sur l'ensemble du suivi. De même, les résultats restent inchangés lorsque l'analyse est restreinte aux patients du groupe NF (comparés à leurs pairs du groupe AF) ayant poursuivi le Lévothyrox NF pendant toute la durée du suivi. En outre, les patients du groupe NF ayant changé de spécialité ou eu un arrêt des délivrances en France au cours du suivi n'ont pas été plus souvent hospitalisés que leurs pairs qui utilisaient l'ancienne formule du Lévothyrox, suggérant qu'ils n'ont pas eu plus de problèmes de santé graves. En revanche, ils ont connu plus d'arrêts de travail, de recours aux soins ambulatoires et de consommations médicamenteuses, mais dans des proportions qui sont restées modérées. Ces résultats, qui doivent être interprétés avec prudence (car les patients du groupe NF ayant changé de spécialité ou eu un arrêt des délivrances en France ont été comparés à des patients qui dans leur grande majorité avait poursuivi le Lévothyrox AF), suggèrent que les effets indésirables n'expliquent probablement qu'en partie le non maintien du traitement par Lévothyrox NF au cours du suivi.

Par ailleurs, du fait de la durée de suivi limitée dans l'étude (7,5 mois en moyenne ; 9 mois au maximum pour les patients inclus en avril), les résultats ne permettent pas d'exclure l'existence d'éventuels risques associés à l'exposition au Lévothyrox NF sur le plus long terme. Toutefois, la diminution drastique du nombre de signalements d'effets indésirables à partir d'octobre 2017 [5] suggère que de tels effets retardés, s'ils existent, sont limités.



## CONCLUSION

Cette étude ne met pas en évidence d'augmentation de survenue de problèmes de santé graves (décès, hospitalisations, arrêts de travail d'au moins 7 jours) ou de consommation de médicaments utilisés pour traiter des symptômes somatiques tels que ceux notifiés en pharmacovigilance (antalgiques, corticoïdes/antihistaminiques, traitements de l'hypotension orthostatique, antimigraineux, antivertigineux, antidiarrhéiques) en lien avec le passage à la nouvelle formule du Lévothyrox en France. En revanche, elle montre une nette augmentation des recours aux soins ambulatoires concentrée sur la période d'août à octobre 2017 et une hausse relative de l'utilisation de certains médicaments comme les benzodiazépines suite au passage à la nouvelle formule du Lévothyrox.

Ces résultats ne fournissent pas d'argument en faveur d'une toxicité propre de la nouvelle formule du Lévothyrox. Ils reflètent plutôt les difficultés rencontrées par certains patients lors du changement de formule, comme cela a été rapporté à travers les notifications au dispositif de pharmacovigilance ou dans l'expression publique des patients portant notamment sur le manque d'information sur le changement de formulation.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ANSM. Etat des lieux de l'utilisation de la lévothyroxine en France. Octobre 2013. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/2771abb19e99145678d17afb57c5ae0d.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2771abb19e99145678d17afb57c5ae0d.pdf).
2. ANSM. Utilisation des produits à base de lévothyroxine en France à partir d'octobre 2017 - Estimations à partir des données du SNIIRAM/SNDS. Mai 2018. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a3b51d48121d15c45c662bf5e2227646.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a3b51d48121d15c45c662bf5e2227646.pdf).
3. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, Cooper DS, Kim BW, Peeters RP, Rosenthal MS, Sawka AM, American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014;24(12):1670-751.
4. Assurance Maladie Medic'AM. Données mensuelles et annuelles sur les médicaments remboursés par l'Assurance Maladie. Mise à jour Février 2019. Disponible sur : [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Medic\\_AM\\_annuel\\_2018\\_tous\\_regimes.zip](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Medic_AM_annuel_2018_tous_regimes.zip)
5. Laboratoire Merck. Lettre aux professionnels de santé. Février 2017. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/content/download/102363/1298187/version/1/file/DHPC-levothyrox-170302.pdf>
6. ANSM Comité Technique de Pharmacovigilance. Enquête de pharmacovigilance - Rapport finalisé. Juillet 2018. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/content/download/146439/1931979/version/2/file/Rapport\\_Levothyrox\\_CT-06-07-2018.pdf](https://ansm.sante.fr/content/download/146439/1931979/version/2/file/Rapport_Levothyrox_CT-06-07-2018.pdf)
7. Faasse K, Cundy T, Petrie KJ. Thyroxine: anatomy of a health scare. *BMJ* 2009 ; 339:b5613-b5613.
8. Petrie KJ, Moss-Morris R, Grey C, Shaw M. The relationship of negative affect and perceived sensitivity to symptom reporting following vaccination. *Br J Health Psychol* 2004;9:101-11.
9. Bouillon K, Bertrand M, Bader G, Lucot JP, Dray-Spira R, Zureik M. Association of Hysteroscopic vs Laparoscopic Sterilization With Procedural, Gynecological, and Medical Outcomes. *JAMA* 2018;319(4):375-387.
10. Kirchgessner J, Lemaitre M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel MF, Dray-Spira R. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2018;155(2):337-346.e10.
11. Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2017;318(17):1679-1686.
12. Miranda S, Chaignot C, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2 million young girls in France. *Vaccine* 2017;35(36):4761-4768.
13. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotière PO, Rudant J, Alla F, Zureik M. Low-dose ethinylestradiol combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction: a cohort study on 5 million women in France. *BMJ* 2016;353:i2002.
14. Colas S, Collin C, Piriou P, Zureik M. Association Between Total Hip Replacement Characteristics and 3-Year Prosthetic Survivorship : A Population-Based Study. *JAMA Surg* 2015;150 (10):979–88.
15. Bouillon K, Bertrand M, Maura G, Blotière PO, Ricordeau P, Zureik M. Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study. *Lancet Haematology* 2015;2:e150-59

ANNEXES

## Annexe 1 - Codes CIP des médicaments à base de lévothyroxine

### 1- Lévothyrox nouvelle formule (NF)

| Nom commercial                      | Laboratoire titulaire | Date d'AMM | Compri<br>més par<br>boîte | Code CIP 13       |
|-------------------------------------|-----------------------|------------|----------------------------|-------------------|
| LEVOTHYROX 25 µg, comprimé sécable  | MERCK SANTE           | 26/01/1988 | 30                         | 34009 300 655 5 6 |
| LEVOTHYROX 25 µg, comprimé sécable  | MERCK SANTE           | 26/01/1988 | 90                         | 34009 300 655 7 0 |
| LEVOTHYROX 50 µg, comprimé sécable  | MERCK SANTE           | 02/06/1980 | 30                         | 34009 300 656 6 2 |
| LEVOTHYROX 50 µg, comprimé sécable  | MERCK SANTE           | 02/06/1980 | 90                         | 34009 300 656 8 6 |
| LEVOTHYROX 75 µg, comprimé sécable  | MERCK SANTE           | 26/01/1988 | 30                         | 34009 300 657 8 5 |
| LEVOTHYROX 75 µg, comprimé sécable  | MERCK SANTE           | 26/01/1988 | 90                         | 34009 301 214 0 5 |
| LEVOTHYROX 100 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE           | 08/02/1982 | 30                         | 34009 300 658 9 1 |
| LEVOTHYROX 100 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE           | 08/02/1982 | 90                         | 34009 301 214 2 9 |
| LEVOTHYROX 125 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE           | 09/02/1999 | 30                         | 34009 300 660 1 0 |
| LEVOTHYROX 125 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE           | 09/02/1999 | 90                         | 34009 301 214 4 3 |
| LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE           | 26/01/1988 | 30                         | 34009 300 661 8 8 |
| LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE           | 26/01/1988 | 90                         | 34009 301 214 6 7 |
| LEVOTHYROX 175 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE           | 09/02/1999 | 30                         | 34009 300 662 4 9 |
| LEVOTHYROX 175 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE           | 09/02/1999 | 90                         | 34009 301 215 0 4 |
| LEVOTHYROX 200 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE           | 09/02/1999 | 30                         | 34009 300 233 4 1 |
| LEVOTHYROX 200 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE           | 09/02/1999 | 90                         | 34009 301 214 8 1 |

### 2- Lévothyrox ancienne formule (AF)

| Nom commercial                      | Laboratoire titulaire | Date d'AMM | Compri<br>més par<br>boîte | Code CIP 13       |
|-------------------------------------|-----------------------|------------|----------------------------|-------------------|
| LEVOTHYROX 25 µg, comprimé sécable  | MERCK SANTE           | 26/01/1988 | 28                         | 34009 350 066 0 8 |
| LEVOTHYROX 25 µg, comprimé sécable  | MERCK SANTE           | 26/01/1988 | 30                         | 34009 331 918 5 6 |
| LEVOTHYROX 25 µg, comprimé sécable  | MERCK SANTE           | 26/01/1988 | 50                         | 34009 330 428 4 4 |
| LEVOTHYROX 25 µg, comprimé sécable  | MERCK SANTE           | 26/01/1988 | 90                         | 34009 346 278 7 3 |
| LEVOTHYROX 25 µg, comprimé sécable  | MERCK SANTE           | 26/01/1988 | 100                        | 34009 576 749 1 5 |
| LEVOTHYROX 50 µg, comprimé sécable  | MERCK SANTE           | 02/06/1980 | 28                         | 34009 350 068 3 7 |
| LEVOTHYROX 50 µg, comprimé sécable  | MERCK SANTE           | 02/06/1980 | 30                         | 34009 347 835 7 9 |
| LEVOTHYROX 50 µg, comprimé sécable  | MERCK SANTE           | 02/06/1980 | 50                         | 34009 323 719 7 6 |
| LEVOTHYROX 50 µg, comprimé sécable  | MERCK SANTE           | 02/06/1980 | 90                         | 34009 346 279 3 4 |
| LEVOTHYROX 50 µg, comprimé sécable  | MERCK SANTE           | 02/06/1980 | 100                        | 34009 576 751 6 5 |
| LEVOTHYROX 75 µg, comprimé sécable  | MERCK SANTE           | 26/01/1988 | 28                         | 34009 350 071 4 8 |
| LEVOTHYROX 75 µg, comprimé sécable  | MERCK SANTE           | 26/01/1988 | 30                         | 34009 331 919 1 7 |
| LEVOTHYROX 75 µg, comprimé sécable  | MERCK SANTE           | 26/01/1988 | 50                         | 34009 330 429 0 5 |
| LEVOTHYROX 75 µg, comprimé sécable  | MERCK SANTE           | 26/01/1988 | 90                         | 34009 576 648 0 0 |
| LEVOTHYROX 75 µg, comprimé sécable  | MERCK SANTE           | 26/01/1988 | 100                        | 34009 576 752 2 6 |
| LEVOTHYROX 100 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE           | 08/02/1982 | 28                         | 34009 350 073 7 7 |
| LEVOTHYROX 100 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE           | 08/02/1982 | 30                         | 34009 347 834 0 1 |
| LEVOTHYROX 100 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE           | 08/02/1982 | 50                         | 34009 325 385 9 1 |
| LEVOTHYROX 100 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE           | 08/02/1982 | 90                         | 34009 576 649 7 8 |
| LEVOTHYROX 100 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE           | 08/02/1982 | 100                        | 34009 576 753 9 4 |

|                                     |             |            |     |                   |
|-------------------------------------|-------------|------------|-----|-------------------|
| LEVOTHYROX 125 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE | 09/02/1999 | 28  | 34009 349 085 5 2 |
| LEVOTHYROX 125 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE | 09/02/1999 | 30  | 34009 349 086 1 3 |
| LEVOTHYROX 125 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE | 09/02/1999 | 50  | 34009 349 087 8 1 |
| LEVOTHYROX 125 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE | 09/02/1999 | 90  | 34009 576 650 5 0 |
| LEVOTHYROX 125 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE | 09/02/1999 | 100 | 34009 576 754 5 5 |
| LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE | 26/01/1988 | 28  | 34009 350 076 6 7 |
| LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE | 26/01/1988 | 30  | 34009 331 921 6 7 |
| LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE | 26/01/1988 | 50  | 34009 330 430 9 4 |
| LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE | 26/01/1988 | 90  | 34009 576 651 1 1 |
| LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE | 26/01/1988 | 100 | 34009 576 755 1 6 |
| LEVOTHYROX 175 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE | 09/02/1999 | 28  | 34009 349 089 0 3 |
| LEVOTHYROX 175 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE | 09/02/1999 | 30  | 34009 349 090 9 2 |
| LEVOTHYROX 175 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE | 09/02/1999 | 50  | 34009 349 091 5 3 |
| LEVOTHYROX 175 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE | 09/02/1999 | 90  | 34009 576 652 8 9 |
| LEVOTHYROX 175 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE | 09/02/1999 | 100 | 34009 576 756 8 4 |
| LEVOTHYROX 200 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE | 09/02/1999 | 28  | 34009 349 093 8 2 |
| LEVOTHYROX 200 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE | 09/02/1999 | 30  | 34009 349 094 4 3 |
| LEVOTHYROX 200 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE | 09/02/1999 | 50  | 34009 349 095 0 4 |
| LEVOTHYROX 200 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE | 09/02/1999 | 90  | 34009 576 653 4 0 |
| LEVOTHYROX 200 µg, comprimé sécable | MERCK SANTE | 09/02/1999 | 100 | 34009 576 757 4 5 |

### 3- Autres spécialités à base de lévothyroxine disponibles en France au cours de la période d'étude

| Nom commercial                                   | Laboratoire            | Date AMM   | Comprimés par boîte ou volume par flacon | Code CIP 13   |
|--|------------------------|------------|--|---------------|
| LEVOTHYROXINE BIOGARAN 25 µg, comprimé sécable   | BIOGARAN               | 30/03/2009 | 30                                       | 3400939333991 |
| LEVOTHYROXINE BIOGARAN 25 µg, comprimé sécable   | BIOGARAN               | 30/03/2009 | 90                                       | 3400939334363 |
| LEVOTHYROXINE BIOGARAN 50 µg, comprimé sécable   | BIOGARAN               | 30/03/2009 | 30                                       | 3400939335483 |
| LEVOTHYROXINE BIOGARAN 50 µg, comprimé sécable   | BIOGARAN               | 30/03/2009 | 90                                       | 3400939335773 |
| LEVOTHYROXINE BIOGARAN 75 µg, comprimé sécable   | BIOGARAN               | 30/03/2009 | 30                                       | 3400939337036 |
| LEVOTHYROXINE BIOGARAN 100 µg, comprimé sécable  | BIOGARAN               | 30/03/2009 | 30                                       | 3400939337555 |
| LEVOTHYROXINE BIOGARAN 125 µg, comprimé sécable  | BIOGARAN               | 30/03/2009 | 28                                       | 3400939337616 |
| LEVOTHYROXINE BIOGARAN 125 µg, comprimé sécable  | BIOGARAN               | 30/03/2009 | 30                                       | 3400939337784 |
| LEVOTHYROXINE BIOGARAN 150 µg, comprimé sécable  | BIOGARAN               | 30/03/2009 | 30                                       | 3400939337906 |
| LEVOTHYROXINE BIOGARAN 175 µg, comprimé sécable  | BIOGARAN               | 30/03/2009 | 28                                       | 3400939338095 |
| LEVOTHYROXINE BIOGARAN 175 µg, comprimé sécable  | BIOGARAN               | 30/03/2009 | 30                                       | 3400939338156 |
| LEVOTHYROXINE BIOGARAN 200 µg, comprimé sécable  | BIOGARAN               | 30/03/2009 | 28                                       | 3400939338217 |
| LEVOTHYROXINE BIOGARAN 200 µg, comprimé sécable  | BIOGARAN               | 30/03/2009 | 30                                       | 3400939338385 |
| LEVOTHYROXINE RATIOPHARM 25 µg, comprimé sécable | RATIOPHARM (ALLEMAGNE) | 19/10/2009 | 28                                       | 3400939797281 |
| LEVOTHYROXINE RATIOPHARM 25 µg, comprimé sécable | RATIOPHARM (ALLEMAGNE) | 19/10/2009 | 30                                       | 3400939797342 |

|   |                        |                              |      |               |
|---|------------------------|------------------------------|------|---------------|
| LEVOTHYROXINE RATIOPHARM 50 µg, comprimé sécable                  | RATIOPHARM (ALLEMAGNE) | 19/10/2009                   | 28   | 3400939797861 |
| LEVOTHYROXINE RATIOPHARM 50 µg, comprimé sécable                  | RATIOPHARM (ALLEMAGNE) | 19/10/2009                   | 30   | 3400939797922 |
| LEVOTHYROXINE RATIOPHARM 75 µg, comprimé sécable                  | RATIOPHARM (ALLEMAGNE) | 19/10/2009                   | 28   | 3400939798462 |
| LEVOTHYROXINE RATIOPHARM 75 µg, comprimé sécable                  | RATIOPHARM (ALLEMAGNE) | 19/10/2009                   | 30   | 3400939798523 |
| LEVOTHYROXINE RATIOPHARM 100 µg, comprimé sécable                 | RATIOPHARM (ALLEMAGNE) | 19/10/2009                   | 28   | 3400939798981 |
| LEVOTHYROXINE RATIOPHARM 100 µg, comprimé sécable                 | RATIOPHARM (ALLEMAGNE) | 19/10/2009                   | 30   | 3400939799063 |
| LEVOTHYROXINE RATIOPHARM 125 µg, comprimé sécable                 | RATIOPHARM (ALLEMAGNE) | 19/10/2009                   | 28   | 3400939802695 |
| LEVOTHYROXINE RATIOPHARM 125 µg, comprimé sécable                 | RATIOPHARM (ALLEMAGNE) | 19/10/2009                   | 30   | 3400939802756 |
| LEVOTHYROXINE RATIOPHARM 150 µg, comprimé sécable                 | RATIOPHARM (ALLEMAGNE) | 19/10/2009                   | 28   | 3400939802008 |
| LEVOTHYROXINE RATIOPHARM 150 µg, comprimé sécable                 | RATIOPHARM (ALLEMAGNE) | 19/10/2009                   | 30   | 3400939802176 |
| LEVOTHYROXINE RATIOPHARM 175 µg, comprimé sécable                 | RATIOPHARM (ALLEMAGNE) | 19/10/2009                   | 28   | 3400939799933 |
| LEVOTHYROXINE RATIOPHARM 175 µg, comprimé sécable                 | RATIOPHARM (ALLEMAGNE) | 19/10/2009                   | 30   | 3400939800165 |
| LEVOTHYROXINE RATIOPHARM 200 µg, comprimé sécable                 | RATIOPHARM (ALLEMAGNE) | 19/10/2009                   | 28   | 3400939801407 |
| LEVOTHYROXINE RATIOPHARM 200 µg, comprimé sécable                 | RATIOPHARM (ALLEMAGNE) | 19/10/2009                   | 30   | 3400939801575 |
| L THYROXINE SERB 150 microgrammes/ml, solution buvable en gouttes | SERB                   | 08/02/1982                   | 15ml | 3400932539024 |
| L THYROXINE SERB 150 microgrammes/ml, solution buvable en gouttes | SERB                   | 08/02/1982                   | 15ml | 3400938112658 |
| CYNOMEL 0,025 mg, comprimé sécable                                | SANOFI AVENTIS FRANCE  | 16/12/1997                   | 30   | 3400930277553 |
| EUTHYROX 25 microgrammes, comprimé sécable                        | MERCK SANTE            | 18/09/2017 (importation)     | 100  | 3400930118832 |
| EUTHYROX 50 microgrammes, comprimé sécable                        | MERCK SANTE            | 18/09/2017 (importation)     | 100  | 3400930118849 |
| EUTHYROX 75 microgrammes, comprimé sécable                        | MERCK SANTE            | 18/09/2017 (importation)     | 100  | 3400930118856 |
| EUTHYROX 100 microgrammes, comprimé sécable                       | MERCK SANTE            | 18/09/2017 (importation)     | 100  | 3400930118863 |
| EUTHYROX 125 microgrammes, comprimé sécable                       | MERCK SANTE            | 18/09/2017 (importation)     | 100  | 3400930118870 |
| EUTHYROX 150 microgrammes, comprimé sécable                       | MERCK SANTE            | 18/09/2017 (importation)     | 100  | 3400930118887 |
| EUTHYROX 175 microgrammes, comprimé sécable                       | MERCK SANTE            | 18/09/2017 (importation)     | 100  | 3400930118900 |
| EUTHYROX 200 microgrammes, comprimé sécable                       | MERCK SANTE            | 18/09/2017 (importation)     | 100  | 3400930118917 |
| L-THYROXIN HENNING 25 microgrammes, comprimé sécable              | SANOFI AVENTIS France  | Importation, puis 25/01/2018 | 100  | 3400930119761 |
| L-THYROXIN HENNING 50 microgrammes, comprimé sécable              | SANOFI AVENTIS France  | Importation, puis 25/01/2018 | 100  | 3400930119778 |
| L-THYROXIN HENNING 75 microgrammes, comprimé sécable              | SANOFI AVENTIS France  | Importation, puis 25/01/2018 | 100  | 3400930119792 |
| L-THYROXIN HENNING 100 microgrammes, comprimé sécable             | SANOFI AVENTIS France  | Importation, puis 25/01/2018 | 100  | 3400930119808 |

|   |   |                              |      |               |
|---|---|------------------------------|------|---------------|
| L-THYROXIN HENNING 125 microgrammes, comprimé sécable             | SANOFI AVENTIS France   | Importation, puis 25/01/2018 | 100  | 3400930119815 |
| L-THYROXIN HENNING 150 microgrammes, comprimé sécable             | SANOFI AVENTIS France   | Importation, puis 25/01/2018 | 100  | 3400930119822 |
| L-THYROXIN HENNING 175 microgrammes, comprimé sécable             | SANOFI AVENTIS France   | Importation, puis 25/01/2018 | 100  | 3400930119839 |
| L-THYROXIN HENNING 200 microgrammes, comprimé sécable             | SANOFI AVENTIS France   | Importation, puis 25/01/2018 | 100  | 3400930119853 |
| THYROFIX 25 microgrammes, comprimé                                | UNI-PHARMA KLEON<br>TSETIS PHARMACEUTICAL<br>LABORATORIES (GRECE) | 20/09/2017                   | 100  | 3400930013687 |
| THYROFIX 50 microgrammes, comprimé                                | UNI-PHARMA KLEON<br>TSETIS PHARMACEUTICAL<br>LABORATORIES (GRECE) | 20/09/2017                   | 30   | 3400930013755 |
| THYROFIX 50 microgrammes, comprimé                                | UNI-PHARMA KLEON<br>TSETIS PHARMACEUTICAL<br>LABORATORIES (GRECE) | 20/09/2017                   | 100  | 3400930013786 |
| THYROFIX 75 microgrammes, comprimé                                | UNI-PHARMA KLEON<br>TSETIS PHARMACEUTICAL<br>LABORATORIES (GRECE) | 20/09/2017                   | 30   | 3400930013793 |
| THYROFIX 75 microgrammes, comprimé                                | UNI-PHARMA KLEON<br>TSETIS PHARMACEUTICAL<br>LABORATORIES (GRECE) | 20/09/2017                   | 100  | 3400930013823 |
| THYROFIX 100 microgrammes, comprimé                               | UNI-PHARMA KLEON<br>TSETIS PHARMACEUTICAL<br>LABORATORIES (GRECE) | 20/09/2017                   | 30   | 3400930013847 |
| THYROFIX 100 microgrammes, comprimé                               | UNI-PHARMA KLEON<br>TSETIS PHARMACEUTICAL<br>LABORATORIES (GRECE) | 20/09/2017                   | 100  | 3400930013878 |
| THYROFIX 25 microgrammes, comprimé                                | UNI-PHARMA KLEON<br>TSETIS PHARMACEUTICAL<br>LABORATORIES (GRECE) | 20/09/2017                   | 30   | 3400930013649 |
| L THYROXINE SERB 150 microgrammes/ml, solution buvable en gouttes | SERB  | 08/02/1982                   | 15ml | 3400932539024 |
| L THYROXINE SERB 150 microgrammes/ml, solution buvable en gouttes | SERB  | 08/02/1982                   | 15ml | 3400938112658 |

## Annexe 2 – Critères de définition de l'indication du traitement par lévothyroxine

### Définition des catégories d'indication

| Indication           | Critères de classification   |
|----------------------|--|
| Cancer               | Diagnostic de tumeur maligne de la thyroïde<br>OU<br>Acte de dosage de thyroglobuline  |
| Hypothyroïdie        | Diagnostic d'hypothyroïdie, de thyroïdite de Hashimoto, de thyroïdite du post-partum, de déficit en iode, d'anomalie congénitale de la thyroïde, ou de thyroïdite sans précision<br>OU<br>Acte de thyroïdectomie ou d'irradiation de la thyroïde<br>OU<br>Acte de recherche d'anticorps anti-thyroïde sans association à un traitement par antithyroïdien de synthèse<br>OU<br>Exposition à l'amiodarone ou au lithium |
| Hyperthyroïdie seule | Traitement par antithyroïdien de synthèse associé ou non à un acte de recherche d'anticorps antithyroïde<br>OU<br>Diagnostic de thyrotoxicose ou de maladie de Basedow sans association à un acte de thyroïdectomie ou d'irradiation de la thyroïde  |
| Autre                | Diagnostic de tumeur bénigne de la thyroïde ou de nodule thyroïdien ou de goitre   |
| Indéterminée         | Aucune des conditions ci-dessus  |

Les 4 classes d'indications sont exclusives les unes des autres. Elles ont été définies selon la hiérarchisation suivante : Cancer > Hypothyroïdie > Hyperthyroïdie seule > Autre > Indéterminée.

Par exemple, un patient pour lequel on a retrouvé à la fois un diagnostic de cancer et un diagnostic d'hypothyroïdie a été classé dans l'indication « Cancer » ; un patient pour lequel on a retrouvé à la fois un diagnostic d'hypothyroïdie et un diagnostic d'hyperthyroïdie a été classé dans l'indication « hypothyroïdie ».

### Codes CIM-10 de Diagnostics (PMSI ou ALD) (dans les 10 ans précédant l'inclusion)

| Pathologie                          | Codes   |
|-------------------------------------|---|
| Tumeur maligne de la thyroïde       | MED_MTF_COD OU DNG_PAL OU DGN_REL OU ASS_DGN en C73xx             |
| Anomalie congénitale de la thyroïde | MED_MTF_COD OU DNG_PAL OU DGN_REL OU ASS_DGN en E00xx             |
| Hypothyroïdie                       | MED_MTF_COD OU DNG_PAL OU DGN_REL OU ASS_DGN en E03xx             |
| Thyroïdite de Hashimoto             | MED_MTF_COD OU DNG_PAL OU DGN_REL OU ASS_DGN en E063              |
| Thyroïdite post-partum              | MED_MTF_COD OU DNG_PAL OU DGN_REL OU ASS_DGN en O905              |
| Thyroïdite non précisée             | MED_MTF_COD OU DNG_PAL OU DGN_REL OU ASS_DGN en E06xx (hors E063) |
| Déficit en iode                     | MED_MTF_COD OU DNG_PAL OU DGN_REL OU ASS_DGN en E01xx ou E02xx    |
| Thyrotoxicose                       | MED_MTF_COD OU DNG_PAL OU DGN_REL OU ASS_DGN en E05xx (hors E050) |
| Maladie de Basedow                  | MED_MTF_COD OU DNG_PAL OU DGN_REL OU ASS_DGN en E050              |



|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Tumeur bénigne de la thyroïde  | MED_MTF_COD OU DNG_PAL OU DGN_REL OU ASS_DGN en D34xx |
| Nodule thyroïdien              |   |
| Goître                         | MED_MTF_COD OU DNG_PAL OU DGN_REL OU ASS_DGN en E04xx |
| Autre affection de la thyroïde | ED_MTF_COD OU DNG_PAL OU DGN_REL OU ASS_DGN en E07xx  |

### Codes de Médicaments (≥1 remboursement dans les 10 ans précédant l'inclusion)

| Médicament                  | Codes   |
|-----------------------------|---|
| Amiodarone                  | PHA_ATC_C07='C01BD01'<br>OU<br>PHA_PRS_IDE dans la liste<br>(3673604, 4985636, 4900082, 3658272, 3567351, 3558820, 3556821, 3537752, 3567345, 3794383, 3000838, 3025650, 3611425, 3454457, 3537769, 3604135, 3260196, 3250950, 3622073, 3556850, 3537775, 3558843, 3642443, 3558777, 3603294, 3501872, 3260204, 3558808, 3556809, 3540719, 3454440, 4901438, 3561118, 3852666)<br>OU<br>PHA_PRS_C13 dans la liste<br>(3400936736047, 3400949856367, 3400949000821, 3400936582729, 3400935673510, 3400935588203, 3400935568212, 3400935377524, 3400935673459, 3400937943833, 3400930008386, 3400930256503, 3400936114258, 3400934544576, 3400935377692, 3400936041356, 3400932601967, 3400932509508, 3400936220737, 3400935568502, 3400935377753, 3400935588432, 3400936424432, 3400935587770, 3400936032941, 3400935018724, 3400932602049, 3400935588081, 3400935568090, 3400935407191, 3400934544408, 3400949014385, 3400935611185, 3400938526660) |
| Lithium                     | PHA_NOM_PA comprenant '%LITHIUM%'<br>OU<br>PHA_PRS_IDE dans la liste (3137633, 3372736, 3176716, 3179270)<br>OU<br>PHA_PRS_C13 dans la liste (3400931376330, 3400933727369, 3400931767169, 3400931792703)   |
| Anti Thyroïdien de Synthèse | PHA_ATC_CO7 commençant par H03BA ou H03BB ou H03BC ou H03BX<br>OU<br>PHA_PRS_IDE dans la liste (3911245, 3611106, 3616227, 3070768, 3009964, 3401188, 3326788, 3911191, 3911156, 3813028, 3813011)<br>OU<br>PHA_PRS_C13 dans la liste (3400939112459, 3400936111066, 3400936162273, 3400930707685, 3400930099643, 3400934011887, 3400933267889, 3400939111919, 3400939111568, 3400938130287, 3400938130119)   |

### Codes d'Actes (PMSI dans les 10 ans précédant l'inclusion ou BIOLOGIE dans les 2 ans précédant l'inclusion)

| Acte  | Codes   |
|---|---|
| Recherche d'anticorps anti-thyroïde (antithyroglobuline ou antirécepteurs de TSH) | BIO_PRS_IDE dans la la liste (1483, 1484, 1488)                               |
| Dosage de thyroglobuline  | BIO_PRS_IDE = 0821  |
| Thyroïdectomie  | CDC_ACT dans la liste ('KCFA005', 'KCFA008', 'KCQX004', 'KCQX005', 'KCMA001') |
| Irradiation de la thyroïde  | CDC_ACT dans la liste ('KCNL003', 'KCNL004')                                  |

## Annexe 3 - Codes d'identification des comorbidités

### Codes CIM-10 de Diagnostics (PMSI ou ALD) dans les 8 ans précédant l'inclusion

| Comorbidité                 | Codes  |
|-----------------------------|--|
| Cardiopathie, dont          |  |
| insuffisance cardiaque      | Au moins un code CIM-10 dans la liste (I50 J81 I11 I12 I13 K761)   |
| cardiopathie ischémique     | Au moins un code CIM-10 dans la liste (I20 I21 I22 I23 I24 I25)  |
| fibrillation auriculaire    | Au moins un code CIM-10 : I48  |
| pathologie valvulaire       | Au moins un code CIM-10 dans la liste (I05 I06 I07 I08 I34 I35 I36 I37 I38 I39)  |
| AVC                         | Au moins un code CIM-10 dans la liste (G46 I61 I62 I63 I64 I65 I66 I69 G45)  |
| Embolie pulmonaire aigue    | Au moins un code CIM-10 : I26  |
| Thrombose veineuse          | Au moins un code CIM-10 dans la liste (I800 I801 I802 I803 I808 I809 I81 I82)  |
| Infection grave             | Au moins un code CIM-10 dans la liste (A00 A01 A02 A03 A04 A05 A06 A07 A08 A09 A15 A16 A17 A18 A19 A20 A21 A22 A23 A24 A25 A26 A27 A28 A31 A32 A34 A35 A36 A37 A38 A39 A40 A41 A42 A43 A44 A46 A48 A49 A51 A52 A53 A54 A55 A56 A60 A65 A66 A67 A68 A75 A77 A78 A79 A80 A81 A82 A83 A84 A85 A86 A87 A88 A89 A90 A91 A92 A93 A94 A95 A96 A98 A99 B00 B01 B02 B05 B06 B08 B09 B15 B17 B25 B26 B27 B30 B33 B34 B35 B36 B37 B38 B39 B40 B41 B42 B43 B44 B45 B46 B47 B48 B49 B50 B51 B52 B53 B54 B55 B56 B58 B59 B60 B64 B65 B66 B67 B68 B69 B70 B71 B72 B73 B74 B75 B76 B77 B78 B79 B80 B81 B82 B83 B95 B96 B97 B99 G00 G01 G02 G04 G05 G06 G07 H00 H01 H031 H061 H100 H105 H108 H131 H191 H192 H600 H601 H602 H603 H608 H609 H651 H652 H66 H680 H70 I301 I330 I980 J01 J02 J03 J04 J05 J06 J10 J11 J12 J13 J14 J15 J16 J170 J171 J172 J173 J178 J18 J20 J21 J22 J36 J37 J390 J391 J85 J86 K113 K122 K230 K2380 K35 K650 K673 K750 K800 K803 K804 K810 K830 K8700 K930 K93820 L00 L01 L02 L03 L04 L05 L08 L303 M00 M01 M011 M490 M600 M726 M86 M900 N10 N300 N330 N390 N410 N412 N413 N45 N700 N710 N72 N733 N740 N741 N771 R572 R650 R651 T826 T827 T845 T846 T847 T857 U04) |
| Maladie respiratoire        | Au moins un code CIM-10 dans la liste (J40 J41 J42 J43 J44 J45 J46 J47 J961 J969 J98)  |
| Syndrome d'apnée du sommeil | Au moins un code CIM-10 : G473   |
| Obésité ou surpoids majeur  | Au moins un code CIM-10 dans la liste (E65 E66 E67 E68)<br>Ou<br>Au moins 3 remboursements dans les 12 mois avant l'inclusion d'un médicament de classe ATC dans la liste (A08A ou V06A)   |
| Diabète                     | Au moins un code CIM-10 dans la liste (E10 E11 E12 E13 E14) en ALD, DP, DR MCO ou en SSR ou en HAD<br>Ou<br>[(Au moins un code CIM-10 dans la liste (E10 E11 E12 E13 E14) en DAS) ET (Au moins un code CIM-10 dans la liste (G590 G632 G990 H280 H360 I792 L97 M142 M146 N083) en DP, DR, SSR ou HAD)]<br>Ou   |

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
|                                       | Au moins 3 remboursements dans les 12 mois avant l'inclusion d'un médicament de classe ATC dans la liste (A10AB01 A10AB03 A10AB04 A10AB05 A10AB06 A10AC01 A10AC03 A10AC04 A10AD01 A10AD03 A10AD04 A10AD05 A10AE01 A10AE02 A10AE03 A10AE04 A10AE05 A10AE30 A10BA02 A10BB01 A10BB03 A10BB04 A10BB06 A10BB07 A10BB09 A10BB12 A10BD02 A10BD03 A10BD05 A10BD07 A10BD08 A10BD10 A10BD15 A10BD16 A10BF01 A10BF02 A10BG02 A10BG03 A10BH01 A10BH02 A10BH03 A10BX02 A10BX04 A10BX07 A10BX09 A10BX10 A10BX11 A10BX12)  |
| Cancer actif                          | Au moins un code CIM-10 dans la liste (C00 C01 C02 C03 C04 C05 C06 C07 C08 C09 C10 C11 C12 C13 C14 C15 C16 C17 C18 C19 C20 C21 C22 C23 C24 C25 C26 C27 C28 C29 C30 C31 C32 C33 C34 C35 C36 C37 C38 C39 C40 C41 C42 C43 C44 C45 C46 C47 C48 C49 C50 C51 C52 C53 C54 C55 C56 C57 C58 C59 C60 C61 C62 C63 C64 C65 C66 C67 C68 C69 C70 C71 C72 C73 C74 C75 D00 D01 D02 D03 D04 D05 D06 D07 D08 D09 D37 D38 D39 D40 D41 D42 D43 D44 D45 D46 D47 D48 Z510 Z511C77 C78 C79 C80)  |
| dont cancer de la thyroïde            | Code CIM-10 : C73   |
| Maladie auto-immune                   | Au moins un code CIM-10 dans la liste (K50 K51 K55 F142 F55 R782 R786 T405 T570 L93 L94 M30 M31 M32 M33 M34 M35 M352 M36 G35 H46 G040 G360 G368 G369 G373 G378 G379 G610 D690 M352 M303 L950 L958 L959 I775 I776 I778 I779 M05 M06 M080 M082 M083 M084 M088 M089 M45 M601 M608 M609 D693 K900 K850 K853 K858 K859)  |
| Ostéoporose                           | Au moins un code CIM-10 dans la liste (M80 M81 M82)<br>Ou<br>Au moins 3 remboursements dans les 12 mois avant l'inclusion d'un médicament de classe ATC dans la liste (M05BA M05BB M05BX G03XC01 G03XC02 G03XC03 G03CA04 G03CC06 G03CX01 H05AA02)   |
| Maladie de parkinson                  | Au moins un code CIM-10 dans la liste (G20 G21 G22 F023)<br>Ou<br>Au moins 3 remboursements dans les 12 mois avant l'inclusion d'un médicament de classe ATC dans la liste (N04AA01 N04AA02 N04AA12 N04BA01 N04BA02 N04BA03 N04BC01 N04BC02 N04BC04 N04BC05 N04BC07 N04BC08 N04BC09 N04BD01 N04BD02 N04BX01 N04BX02 N04BB01)  |
| Démence                               | Au moins un code CIM-10 dans la liste (F00 F01 F02 F03 G30)<br>Ou<br>Au moins 3 remboursements dans les 12 mois avant l'inclusion d'un médicament de classe ATC dans la liste (N06DA02 N06DA03 N06DA04 N06DX01)   |
| Complication d'un éthylysme chronique | Au moins un code CIM-10 dans la liste (E244 E512 F10 G312 G621 G721 I426 K292 K70 K860 R780 T51 X45 X65 Y15 Y90 Y91 Y573 Z502 Z714 Z721)<br>Ou<br>Au moins 2 remboursements dans les 12 mois avant l'inclusion d'un médicament de classe ATC dans la liste (N07BB01 N07BB03 N07BB04 N07BB05)<br>Ou<br>[(Au moins 1 remboursement de baclofène pour cause non neurologique (=aucun diagnostic DP, DR, DAS MCO, SSR, HAD, PSY, ALD dans la liste (C70 C71 C793 C794 D32 D33 D42 D43 G04 G05 G06 G09 G12 G13 G24 G25 G26 G31 G32 G35 G36 G37 G46 G80 G81 G82 G83 G91 G93 G95)) ET au moins 2 dosages de gamma GT (=PRS_NAT_REF de BIO dans la liste (516 517 519)) dans les 6 mois avant l'inclusion)] |

|   |  |
|---|--|
| <p>Complication d'un tabagisme sévère</p> | <p>Au moins un code CIM-10 dans la liste (Z716 F17 T652 Z720)<br/> Ou<br/> Au moins 3 remboursements dans les 12 mois avant l'inclusion d'un médicament de classe ATC dans la liste (N06AX12 N07BA)<br/> Ou<br/> [Au moins un code CIM-10 dans la liste (I731 J41 J42 J43 J44 T652) ET (Au moins 3 remboursements dans les 12 mois avant l'inclusion d'un médicament de classe ATC dans la liste (R03AC18 R03AC19 R03BB04 R03BB05 R03BB06 R03BB07 R03AL04 R03AL05 R03AK04))]<br/> Ou<br/> Au moins 1 remboursement d'une prestation de code PRS_NAT_REF dans la liste (9566, 9526, 9527) dans les 6 années précédant l'inclusion</p> |
| <p>Tentatives de suicide</p>              | <p>Au moins un code CIM-10 dans la liste (X60 X61 X62 X63 X64 X66 X67 X68 X69 X70 X71 X72 X73 X74 X75 X76 X77 X78 X79 X80 X81 X82 X83 X84) en ALD, DP, DR MCO ou en SSR ou en HAD<br/> Ou<br/> [(Au moins un code CIM-10 dans la liste (X60 X61 X62 X63 X64 X66 X67 X68 X69 X70 X71 X72 X73 X74 X75 X76 X77 X78 X79 X80 X81 X82 X83 X84) en DAS) ET (Au moins un code CIM-10 dans la liste (S0 S1 S2 S3 S4 S5 S6 S7 S8 S9 T0 T1 T2 T3 T4 T5 T6 T7 T8 T9) en DP, DR MCO)]</p>   |

## Annexe 4 - Codes d'identification des comédications

| Comédications   | Codes ATC / CIP  |
|---|--|
| <b>Médicaments utilisés pour traiter des symptômes somatiques</b> |  |
| Antalgiques   | Au moins 2 remboursements de médicaments ayant l'un des codes ATC suivants (N02A M01A N02B)  |
| Corticoïdes   | Au moins 2 remboursements de médicaments ayant l'un des codes ATC suivants (H02AB01 H02AB02 H02AB04 H02AB06 H02AB07 H02AB08 H02AB09)   |
| Antihistaminiques   | Au moins 2 remboursements de médicaments ayant le code ATC (R06A)  |
| Traitements de l'hypotension orthostatique                        | Au moins 2 remboursements de médicaments ayant l'un des codes ATC suivants (C01CA01 C01CA17 C01DX08)   |
| Antimigraineux  | Au moins 2 remboursements de médicaments ayant l'un des codes ATC suivants (N02C N07CA03)  |
| Antivertigineux   | Au moins 2 remboursements de médicaments ayant l'un des codes ATC suivants (N07CA01 N07CA04)   |
| Antidiarrhéiques  | Au moins 2 remboursements de médicaments ayant le code ATC (A07)   |
| <b>Psychotropes</b>   |  |
| Antidépresseurs   | Au moins 2 remboursements de médicaments ayant le code ATC (N06A)  |
| Benzodiazépines   | Au moins 2 remboursements de médicaments ayant l'un des codes ATC (M03BX07 N03AE01 N05CD02 N05CD03 N05CD04 N05CD06 N05CD07 N05CD08 N05CD11 N05CF01 N05CF02 N05BA01 N05BA04 N05BA05 N05BA06 N05BA08 N05BA09 N05BA11 N05BA12 N05BA16 N05BA18 N05BA21)  |
| <b>Médicaments des pathologies cardio-vasculaires</b>             |  |
| Antihypertenseurs   | Au moins 2 remboursements de médicaments ayant l'un des codes ATC suivants (C02AB02 C02AC01 C02AC02 C02AC05 C02AC06 O2CA01 C02CA02 C02CA06 C02DC01 C02LA01 C03AA01 C03AA03 C03BA04 C03BA10 C03BA11 C03BX03 C03CA01 C03CA02 C03CA03 C03DA01 C03DA02 C03DA04 C03DB01 C03EA01 C03EA04 C03EB01 C07AA02 C07AA03 C07AA05 C07AA06 C07AA12 C07AA15 C07AA16 C07AA23 C07AB02 C07AB03 C07AB04 C07AB05 C07AB07 C07AB08 C07AB12 C07AG01 C07AG02 C07BA02 C07BB02 C07BB03 C07BB07 C07BB12 C07CA03 C07DA06 C07FB02 C07FB03 C08CA01 C08CA02 C08CA03 C08CA04 C08CA05 C08CA06 C08CA09 C08CA11 C08CA13 C08CX01 C08DA01 C08DB01 C08EA02 C09AA01 C09AA02 C09AA03 C09AA04 C09AA05 C09AA06 C09AA07 C09AA08 C09AA09 C09AA10 C09AA13 C09AA15 C09AA16 C09BA01 C09BA02 C09BA03 C09BA04 C09BA05 C09BA07 C09BA09 C09BA15 C09BB02 C09BB04 C09BB10 C09CA01 C09CA02 C09CA03 C09CA04 C09CA06 C09CA07 C09CA08 C09DA01 C09DA02 C09DA03 C09DA04 C09DA06 C09DA07 C09DA08 C09DB01 C09DB02 C09DB04 C09XA02 C09XA52 C10BX03) ou ayant le code CIP suivant (3285049) |
| Hypolipémiants  | Au moins 2 remboursements de médicaments ayant l'un des codes ATC suivants ( C10AA01 C10AA03 C10AA05 C10AA07 C10BA02 C10BX02 C10BX03 C10AB01 C10AB02 C10AB04 C10AB05 C10AB08 C10AC01 C10AD02 C10AX02 C10AX03   |

---

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| Antiagrégants plaquettaires | C10AX06 C10AX09 )<br>Au moins 2 remboursements de médicaments ayant l'un des codes ATC suivants<br>(B01AC04 B01AC05 B01AC06 B01AC07 B01AC08 B01AC22 B01AC24<br>B01AC30 C10BX02 N02BA01)  |
| Anticoagulants              | Au moins 2 remboursements de médicaments ayant l'un des codes ATC suivants<br>(B01AA03 B01AA07 B01AA12 B01AE07 B01AF01 B01AF02)  |
| Antiarythmiques             | Au moins 2 remboursements de médicaments ayant l'un des codes ATC suivants<br>(C01BA01 C01BA03 C01BB02 C01BB04 C01BC03 C01BC04 C01BD01<br>C01BD07<br>C01BG07 C07AA07)<br>ou ayant l'HYDROQUINIDINE comme substance active<br>ou ayant l'un des codes CIP suivant (3240070 3240087 3431309 3431315<br>3433277<br>3132386 3309146 3464869 3464881 3443620 3443614 3547791 3714042<br>3738077<br>3738108 3766808 3054580) |

---

## Annexe 5 - Codes d'identification des recours aux soins ambulatoires et des arrêts de travail

|   | Codes  |
|---|--|
| <b>Consultation en médecine de ville ou consultation externe à l'hôpital</b>  | Remboursement dans la table des prestations d'un code PRS_NAT_REF de la liste ci-dessous :<br>1101, 1102, 1103, 1104, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1110, 1111, 1112, 1113, 1114, 1115, 1116, 1117, 1118, 1119, 1120, 1122, 1123, 1125, 1126, 1127, 1129, 1131, 1132, 1133, 1134, 1135, 1136, 1137, 1140, 1141, 1152, 1153, 1154, 1209, 1210, 1211, 1212, 1213, 1214, 1215, 1216, 1221, 1222, 1223, 1224, 1225, 1226, 1227, 1228, 1229, 1231, 1232, 1914, 1918, 1922, 1931, 1932, 1933, 1934, 1935, 1936, 1937, 1938, 1941, 1942, 1943<br>Ou Remboursement d'une consultation externe hospitalière |
| <b>Spécialité du médecin consulté</b><br>Médecin généraliste<br>Endocrinologue<br>Cardiologue<br>Psychiatre<br>Neurologue<br>ORL<br>Ophtalmologiste<br>Gastro-entérologue<br>Dermatologue<br>Autres | Code PSP_SPE_COD de la liste 1 – 22 - 23<br>Code PSP_SPE_COD = 42<br>Code PSP_SPE_COD de la liste 3 – 47<br>Code PSP_SPE_COD de la liste 33 – 75<br>Code PSP_SPE_COD de la liste 32 – 10 – 17<br>Code PSP_SPE_COD = 11<br>Code PSP_SPE_COD = 15<br>Code PSP_SPE_COD = 8<br>Code PSP_SPE_COD = 5<br>Tous les autres codes PSP_SPE_COD   |
| <b>Arrêt de travail d'au moins 7 jours</b>  | Remboursement dans la table des prestations de DCIR d'une PRS_NAT_REF d'une durée cumulée de 7 jours ou plus (ou de plusieurs PRS_NAT_REF à des dates consécutives contiguës d'une durée cumulée de 7 jours ou plus) de la liste ci-dessous :<br>6011,6012,6013,6014,6110,6111,6112,6113,6114,6115, 6116,6117,6118,6119,6120,6131,6132,6133  |

## Annexe 6 – Caractéristiques de la population traitée par Lévothyrox à l'inclusion, selon le mois d'inclusion

**Tableau 6A : Caractéristiques sociodémographiques à l'inclusion, selon le mois d'inclusion**

|                                      | Inclus en Avril (N=548 710)            |   | Inclus en Mai (N=950 232)              |   | Inclus en Juin (N=576 164)             |   |
|--------------------------------------|--|---|--|---|--|---|
|                                      | Groupe AF (2016)<br>N=274 355<br>n (%) | Groupe NF (2017)<br>N =274 355<br>n (%) | Groupe AF (2016)<br>N=475 116<br>n (%) | Groupe NF (2017)<br>N =475 116<br>n (%) | Groupe AF (2016)<br>N=288 082<br>n (%) | Groupe NF (2017)<br>N =288 082<br>n (%) |
| <b>Age</b>                           |  |   |  |   |  |   |
| Moyenne (écart-type)                 | 61,7 ans<br>(13,8)                     | 61,7 ans<br>(13,8)                      | 61,5 ans<br>(14,2)                     | 61,5 ans<br>(14,3)                      | 61,5 ans<br>(14,5)                     | 61,5 ans<br>(14,6)                      |
| 18-40 ans                            | 22809 (8,3)                            | 22894 (8,3)                             | 44293 (9,3)                            | 44555 (9,4)                             | 28156 (9,8)                            | 28258 (9,8)                             |
| 41-50 ans                            | 33789 (12,3)                           | 33742 (12,3)                            | 60219 (12,7)                           | 60023 (12,6)                            | 35968 (12,5)                           | 35800 (12,4)                            |
| 51-60 ans                            | 58589 (21,4)                           | 58581 (21,4)                            | 98228 (20,7)                           | 98285 (20,7)                            | 58204 (20,2)                           | 58446 (20,3)                            |
| 61-70 ans                            | 83043 (30,3)                           | 81478 (29,7)                            | 137151 (28,9)                          | 134637 (28,3)                           | 81020 (28,1)                           | 79639 (27,6)                            |
| 70-85 ans                            | 76125 (27,7)                           | 77660 (28,3)                            | 135225 (28,5)                          | 137616 (29,0)                           | 84734 (29,4)                           | 85939 (29,8)                            |
| <b>Femmes</b>                        | 240216 (87,6)                          | 240216 (87,6)                           | 405859 (85,4)                          | 405859 (85,4)                           | 243047 (84,4)                          | 243047 (84,4)                           |
| <b>Régime d'assurance maladie</b>    |  |   |  |   |  |   |
| Mutualité sociale agricole (MSA)     | 11012 (4,0)                            | 11012 (4,0)                             | 20434 (4,3)                            | 20434 (4,3)                             | 11314 (3,9)                            | 11314 (3,9)                             |
| Régime social des indépendants (RSI) | 8762 (3,2)                             | 8762 (3,2)                              | 19498 (4,1)                            | 19498 (4,1)                             | 11961 (4,2)                            | 11961 (4,2)                             |
| Régime Général ou autres             | 254581 (92,8)                          | 254581 (92,8)                           | 435184 (91,6)                          | 435184 (91,6)                           | 264807 (91,9)                          | 264807 (91,9)                           |
| <b>CMU complémentaire*</b>           | 8014 (5,5)                             | 7454 (5,1)                              | 14804 (5,8)                            | 14179 (5,6)                             | 9679 (6,4)                             | 9777 (6,4)                              |
| <b>Région de résidence</b>           |  |   |  |   |  |   |
| Auvergne-Rhône-Alpes                 | 33453 (12,2)                           | 37520 (13,7)                            | 58868 (12,4)                           | 56409 (11,9)                            | 34888 (12,1)                           | 32809 (11,4)                            |
| Bourgogne-Franche-Comté              | 11505 (4,2)                            | 8469 (3,1)                              | 19677 (4,1)                            | 20577 (4,3)                             | 11917 (4,1)                            | 14274 (5)                               |
| Bretagne                             | 13562 (4,9)                            | 14503 (5,3)                             | 23024 (4,9)                            | 22382 (4,7)                             | 13443 (4,7)                            | 13599 (4,7)                             |
| Centre-Val de Loire                  | 11072 (4,04)                           | 10628 (3,87)                            | 18896 (3,98)                           | 19148 (4,03)                            | 11714 (4,07)                           | 12233 (4,25)                            |
| DOM-TOM <sup>#</sup>                 | 105 (0,04)                             | 21 (0,01)                               | 240 (0,05)                             | 152 (0,03)                              | 174 (0,06)                             | 237 (0,08)                              |
| Corse                                | 1645 (0,6)                             | 1605 (0,6)                              | 2947 (0,6)                             | 2989 (0,6)                              | 1881 (0,7)                             | 1766 (0,6)                              |
| Grand Est                            | 23480 (8,6)                            | 20078 (7,3)                             | 40196 (8,5)                            | 42268 (8,9)                             | 24415 (8,5)                            | 27390 (9,5)                             |
| Hauts-de-France                      | 24179 (8,8)                            | 25684 (9,4)                             | 41280 (8,7)                            | 42411 (8,9)                             | 25358 (8,8)                            | 24198 (8,4)                             |
| Île-de-France                        | 37792 (13,8)                           | 40454 (14,8)                            | 67553 (14,2)                           | 65525 (13,8)                            | 43117 (15)                             | 40206 (14)                              |
| Normandie                            | 12277 (4,5)                            | 12180 (4,4)                             | 21275 (4,5)                            | 22339 (4,7)                             | 13645 (4,7)                            | 13847 (4,8)                             |
| Nouvelle-Aquitaine                   | 29009 (10,6)                           | 29616 (10,8)                            | 50453 (10,6)                           | 48866 (10,3)                            | 29170 (10,1)                           | 28995 (10,1)                            |
| Occitanie                            | 32118 (11,7)                           | 33059 (12,1)                            | 54996 (11,6)                           | 56966 (12)                              | 32611 (11,3)                           | 31629 (11)                              |
| Pays de Loire                        | 16770 (6,1)                            | 19346 (7,1)                             | 27981 (5,9)                            | 28588 (6)                               | 15338 (5,3)                            | 14612 (5,1)                             |
| Provence-Alpes-Côte d'Azur           | 23797 (8,7)                            | 20171 (7,4)                             | 41174 (8,7)                            | 42854 (9)                               | 26121 (9,1)                            | 26917 (9,3)                             |
| Indéterminée                         | 3591 (1,3)                             | 1021 (0,4)                              | 6556 (1,4)                             | 3642 (0,8)                              | 4290 (1,5)                             | 5370 (1,9)                              |

\* parmi les personnes de moins de 65 ans



**Tableau 6B : Caractéristiques du traitement thyroïdien à l'inclusion, selon le mois d'inclusion**

|  | Inclus en Avril (N=548 710)               |  | Inclus en Mai (N=950 232)                 |  | Inclus en Juin (N=576 164)                |  |
|--|---|--|---|--|---|--|
|  | Groupe AF<br>(2016)<br>N=274 355<br>n (%) | Groupe NF<br>(2017)<br>N =274 355<br>n (%) | Groupe AF<br>(2016)<br>N=475 116<br>n (%) | Groupe NF<br>(2017)<br>N =475 116<br>n (%) | Groupe AF<br>(2016)<br>N=288 082<br>n (%) | Groupe NF<br>(2017)<br>N =288 082<br>n (%) |
|  | <b>Indication</b>                         |  |   |  |   |  |
| Cancer   | 16400 (6,0)                               | 16400 (6,0)                                | 28722 (6,0)                               | 28722 (6,0)                                | 14572 (5,1)                               | 14572 (5,1)                                |
| Hypothyroïdie  | 120451 (43,9)                             | 120451 (43,9)                              | 207970 (43,8)                             | 207970 (43,8)                              | 127216 (44,2)                             | 127216 (44,2)                              |
| Hyperthyroïdie seule                                       | 4210 (1,5)                                | 4210 (1,5)                                 | 8514 (1,8)                                | 8514 (1,8)                                 | 5570 (1,9)                                | 5570 (1,9)                                 |
| Autre ou indéterminée                                      | 133294 (48,6)                             | 133294 (48,6)                              | 229910 (48,4)                             | 229910 (48,4)                              | 140724 (48,8)                             | 140724 (48,8)                              |
| <b>Dose de lévothyroxine (µg)</b>                          |   |  |   |  |   |  |
| Moyenne (écart-type)                                       | 108,7 (42,6)                              | 110,8 (44,0)                               | 104,6 (51,2)                              | 106,5 (51,6)                               | 97,9 (62,6)                               | 97,2 (61,9)                                |
| ≤50 µg   | 3127 (1,1)                                | 3127 (1,1)                                 | 21581 (4,5)                               | 21581 (4,5)                                | 40713 (14,1)                              | 40713 (14,1)                               |
| 51-75 µg   | 70956 (25,9)                              | 70956 (25,9)                               | 173344 (36,5)                             | 173344 (36,5)                              | 115588 (40,1)                             | 115588 (40,1)                              |
| 76-149 µg  | 164958 (60,1)                             | 164958 (60,1)                              | 193959 (40,8)                             | 193959 (40,8)                              | 63085 (21,9)                              | 63085 (21,9)                               |
| ≥150 µg  | 35314 (12,9)                              | 35314 (12,9)                               | 86232 (18,1)                              | 86232 (18,1)                               | 68696 (23,8)                              | 68696 (23,8)                               |
| <b>Spécialité du prescripteur</b>                          |   |  |   |  |   |  |
| Médecin généraliste  | 210788 (76,8)                             | 210415 (76,7)                              | 358836 (75,5)                             | 359017 (75,6)                              | 217973 (75,7)                             | 218363 (75,8)                              |
| Endocrinologue   | 20227 (7,4)                               | 19649 (7,2)                                | 34326 (7,2)                               | 33114 (7,0)                                | 19495 (6,8)                               | 18612 (6,5)                                |
| Autre spécialité   | 40595 (15,9)                              | 41597 (16,1)                               | 76960 (17,3)                              | 77912 (17,4)                               | 47144 (17,5)                              | 47617 (17,7)                               |
| <b>Ancienneté du traitement</b>                            |   |  |   |  |   |  |
| Initiation de traitement                                   | 1481 (0,5)                                | 1481 (0,5)                                 | 5324 (1,1)                                | 5324 (1,1)                                 | 9127 (3,2)                                | 9127 (3,2)                                 |
| < 1 an   | 9767 (3,6)                                | 9767 (3,6)                                 | 24934 (5,2)                               | 24934 (5,2)                                | 22871 (7,9)                               | 22871 (7,9)                                |
| 1 à 5 ans  | 54732 (19,9)                              | 48612 (17,7)                               | 102326 (21,5)                             | 92847 (19,5)                               | 66291 (23,0)                              | 63150 (21,9)                               |
| 5 à 10 ans   | 81161 (29,6)                              | 76848 (28,0)                               | 140240 (29,5)                             | 135120 (28,4)                              | 80288 (27,9)                              | 77849 (27,0)                               |
| ≥ 10 ans   | 127214 (46,4)                             | 137647 (50,2)                              | 202292 (42,6)                             | 216891 (45,7)                              | 109505 (38,0)                             | 115085 (39,9)                              |
| <b>Nombre de dosages de TSH dans les 3 mois précédents</b> |   |  |   |  |   |  |
| 0  | 145318 (53,0)                             | 145318 (53,0)                              | 258114 (54,3)                             | 258114 (54,3)                              | 157766 (54,8)                             | 157766 (54,8)                              |
| 1  | 109596 (39,9)                             | 109596 (39,9)                              | 181811 (38,3)                             | 181811 (38,3)                              | 107329 (37,3)                             | 107329 (37,3)                              |
| >1   | 19441 (7,1)                               | 19441 (7,1)                                | 35191 (7,4)                               | 35191 (7,4)                                | 22987 (8,0)                               | 22987 (8,0)                                |
| Moyenne (écart type)#                                      | 1,19 (0,5)                                | 1,19 (0,5)                                 | 1,21 (0,6)                                | 1,21 (0,6)                                 | 1,23 (0,6)                                | 1,23 (0,6)                                 |

# parmi les personnes ayant eu au moins 1 dosage

## Annexe 7 – Caractéristiques de la population témoin à l'inclusion

**Tableau 7A : Caractéristiques sociodémographiques à l'inclusion**

|                                      | <b>Groupe 2016</b><br><b>N=124 152</b><br><b>n (%)</b> | <b>Groupe 2017</b><br><b>N=124 152</b><br><b>n (%)</b> |
|--------------------------------------|--|--|
| <b>Age</b>                           |  |  |
| Moyenne (écart-type)                 | 61,74 (14,0)   | 61,64 (14,1)   |
| 18-40 ans                            | 10492 (8,5)  | 11150 (9)  |
| 41-50 ans                            | 16031 (12,9)   | 15373 (12,4)   |
| 51-60 ans                            | 25979 (20,9)   | 25979 (20,9)   |
| 61-70 ans                            | 35767 (28,8)   | 35767 (28,8)   |
| 70-85 ans                            | 35883 (28,9)   | 35883 (28,9)   |
| <b>Femmes</b>                        | 106368 (85,7)  | 106368 (85,7)  |
| <b>Régime d'assurance maladie</b>    |  |  |
| Mutualité sociale agricole (MSA)     | 6125 (4,9)   | 6125 (4,9)   |
| Régime social des indépendants (RSI) | 4626 (3,7)   | 4626 (3,7)   |
| Régime Général ou autres régimes     | 113401 (91,3)  | 113401 (91,3)  |
| <b>CMU complémentaire*</b>           | 9276 (14,2)  | 9397 (14,4)  |

\* parmi les personnes de moins de 65 ans

**Tableau 7B : Comorbidités à l'inclusion**

|   | <b>Groupe 2016</b><br><b>N=124 152</b><br><b>n (%)</b> | <b>Groupe 2017</b><br><b>N=124 152</b><br><b>n (%)</b> |
|---|--|--|
| <b>Pathologie de l'appareil circulatoire</b>  |  |  |
| Cardiopathie dont                             | 18240 (14,7)   | 18529 (14,9)   |
| Insuffisance cardiaque                        | 3070 (2,5)   | 3299 (2,7)   |
| Cardiopathie ischémique                       | 9134 (7,4)   | 9058 (7,3)   |
| Fibrillation auriculaire                      | 3007 (2,4)   | 3220 (2,6)   |
| Pathologie valvulaire                         | 985 (0,8)  | 1116 (0,9)   |
| AVC   | 3959 (3,2)   | 4055 (3,3)   |
| Embolie pulmonaire                            | 862 (0,7)  | 887 (0,7)  |
| Thrombose veineuse                            | 656 (0,5)  | 735 (0,6)  |
| <b>Cancer actif (avec ou sans métastases)</b> | 9298 (7,5)   | 9539 (7,7)   |
| Dont cancer de la thyroïde                    | 15 (0,0)   | 14 (0,0)   |
| <b>Complication d'un tabagisme sévère</b>     | 4006 (3,2)   | 4450 (3,6)   |
| <b>Antécédent d'infection grave</b>           | 7022 (5,7)   | 7345 (5,9)   |
| <b>Ostéoporose</b>                            | 3059 (2,5)   | 2844 (2,3)   |
| <b>Obésité ou surpoids majeur</b>             | 7838 (6,3)   | 8019 (6,5)   |
| <b>Maladie auto-immune</b>                    | 3134 (2,5)   | 3379 (2,7)   |
| <b>Maladie respiratoire</b>                   | 3785 (3,1)   | 3754 (3,0)   |
| <b>Syndrome d'apnée du sommeil</b>            | 4084 (3,3)   | 4310 (3,5)   |
| <b>Maladie de parkinson</b>                   | 2111 (1,7)   | 2080 (1,7)   |
| <b>Démence</b>                                | 1394 (1,1)   | 1450 (1,2)   |
| <b>Complication d'un éthylisme chronique</b>  | 1466 (1,2)   | 1565 (1,3)   |
| <b>Antécédent de tentative de suicide</b>     | 1043 (0,8)   | 1019 (0,8)   |

**Tableau 7C : Comédications dans l'année précédant l'inclusion**

|   | Groupe 2016<br>N=124 152<br>n (%) | Groupe 2017<br>N=124 152<br>n (%) |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Médicaments utilisés pour traiter des symptômes somatiques</b> |                                   |                                   |
| Antalgiques   | 88389(71,2)                       | 88692(71,4)                       |
| Corticoïdes   | 8315 (6,7)                        | 9868 (7,9)                        |
| Antihistaminiques   | 19270 (15,5)                      | 19745 (15,9)                      |
| Traitements de l'hypotension orthostatique                        | 54 (0)                            | 60 (0)                            |
| Antimigraineux  | 1239 (1,0)                        | 1291 (1,0)                        |
| Antivertigineux   | 3615 (2,9)                        | 3575 (2,9)                        |
| Antidiarrhéiques  | 6667 (5,4)                        | 6520 (5,3)                        |
| <b>Psychotropes</b>   |                                   |                                   |
| Antidépresseurs   | 20045 (16,1)                      | 19731 (15,9)                      |
| Benzodiazepines   | 27311 (22,0)                      | 26812 (21,6)                      |
| <b>Médicaments des pathologies cardio-vasculaires</b>             |                                   |                                   |
| Antihypertenseurs   | 86089 (69,3)                      | 84112 (67,7)                      |
| Hypolipémiants  | 65728 (52,9)                      | 62118 (50)                        |
| Antiagrégants plaquettaires                                       | 38906 (31,3)                      | 37382 (30,1)                      |
| Anticoagulants  | 3155 (2,5)                        | 3877 (3,1)                        |
| Antiarythmiques   | 4504 (3,6)                        | 4369 (3,5)                        |

**Tableau 7D : Recours aux soins en ambulatoire dans les 6 mois précédant l'inclusion**

|  | Groupe 2016<br>N=124 152 | Groupe 2017<br>N=124 152 |
|--|--------------------------|--------------------------|
| <b>Recours aux soins en ambulatoire</b>                        |                          |                          |
| <b>Au moins une consultation médicale, n (%)</b>               |                          |                          |
| <i>Toutes spécialités</i>                                      | <i>120355 (96,9)</i>     | <i>120460 (97,0)</i>     |
| Médecin généraliste  | 117847 (94,9)            | 117801 (94,9)            |
| Endocrinologue   | 13009 (10,5)             | 14006 (11,3)             |
| Cardiologue  | 14230 (11,5)             | 14408 (11,6)             |
| Psychiatre   | 3019 (2,4)               | 3125 (2,5)               |
| Neurologue   | 2404 (1,9)               | 2825 (2,3)               |
| ORL  | 3311 (2,7)               | 3510 (2,8)               |
| Dermatologue   | 6002 (4,8)               | 6030 (4,9)               |
| Gastro-entérologue   | 5091 (4,1)               | 5626 (4,5)               |
| Autre spécialité   | 51855 (41,8)             | 54080 (43,6)             |
| <b>Nombre de consultations médicales, moyenne (écart-type)</b> |                          |                          |
| <i>Toutes spécialités</i>                                      | <i>5,56 (4,5)</i>        | <i>5,69 (4,6)</i>        |
| Médecin généraliste  | 4,19 (3,4)               | 4,21 (3,3)               |
| Endocrinologue   | 0,15 (0,5)               | 0,17 (0,6)               |
| Cardiologue  | 0,15 (0,5)               | 0,15 (0,6)               |
| Psychiatre   | 0,15 (1,7)               | 0,15 (1,8)               |
| Neurologue   | 0,03 (0,2)               | 0,03 (0,2)               |
| ORL  | 0,03 (0,2)               | 0,04 (0,2)               |
| Dermatologue   | 0,06 (0,3)               | 0,06 (0,3)               |
| Gastro-entérologue   | 0,05 (0,3)               | 0,06 (0,3)               |
| Autre spécialité   | 0,82 (1,6)               | 0,9 (1,7)                |

Annexe 8 – Risques de survenue des événements d'intérêt en 2017 *versus* en 2016 dans la population traitée par Lévothyrox et dans la population témoin

**Tableau 8A : Risques d'hospitalisation et de décès au cours du suivi**

|  | Population traitée par Lévothyrox |                  |  | Population témoin |             |  | Rapport des HR ajustés [IC 95%] |
|--|-----------------------------------|------------------|--|-------------------|-------------|--|---------------------------------|
|  | Groupe AF (2016)                  | Groupe NF (2017) | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>2017 vs. 2016 | Groupe 2016       | Groupe 2017 | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>2017 vs. 2016 |                                 |
|  | %                                 | %                |  | %                 | %           |  |                                 |
| <b>Hospitalisation toutes causes</b>         | 9,6                               | 9,3              | 0,95 [0,94-0,96]                                 | 11,6              | 11,6        | 1,01 [0,99-1,04]                                 | 0,94 [0,92-0,97]                |
| <b>Hospitalisations par cause</b>            |                                   |                  |  |                   |             |  |                                 |
| Pathologie de l'appareil cardio-respiratoire | 0,8                               | 0,8              | 0,99 [0,96-1,02]                                 | 1,3               | 1,4         | 1,08 [1,01-1,16]                                 | 0,92 [0,85-0,99]                |
| Tentative de suicide                         | 0,1                               | 0,1              | 0,94 [0,81-1,09]                                 | 0,1               | 0,1         | 0,96 [0,64-1,45]                                 | 0,98 [0,63-1,51]                |
| Choc anaphylactique                          | 0,0                               | 0,0              | 1,07 [0,76-1,51]                                 | 0,0               | 0,0         | 0,81 [0,31-2,15]                                 | 1,32 [0,47-3,69]                |
| Rhabdomyolyse                                | 0,0                               | 0,0              | 0,73 [0,56-0,95]                                 | 0,0               | 0,0         | 0,82 [0,33-2,03]                                 | 0,89 [0,35-2,29]                |
| <b>Décès</b>                                 | 0,6                               | 0,6              | 0,98 [0,94-1,02]                                 | 0,7               | 0,7         | 1,04 [0,95-1,15]                                 | 0,94 [0,85-1,05]                |

HR : Hazard Ratio

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

<sup>1</sup> Ajustement sur les comorbidités à l'inclusion

**Tableau 8B : Risque d'arrêt de travail d'au moins 7 jours au cours du suivi parmi les patients âgés de moins de 65 ans**

|   | Population traitée par Lévothyrox |                  |  | Population témoin |             |  | Rapport des HR ajustés [IC 95%] |
|---|-----------------------------------|------------------|--|-------------------|-------------|--|---------------------------------|
|   | Groupe AF (2016)                  | Groupe NF (2017) | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>2017 vs. 2016 | Groupe 2016       | Groupe 2017 | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>2017 vs. 2016 |                                 |
|   | %                                 | %                |  | %                 | %           |  |                                 |
| <b>Au moins 1 arrêt de travail d'au moins 7 jours</b> | 7,0                               | 7,2              | 1,02 [1,01-1,04]                                 | 6,3               | 6,5         | 1,02 [0,99-1,06]                                 | 1,00 [0,96-1,04]                |

HR : Hazard Ratio      IC 95% : Intervalle de confiance à 95%      <sup>1</sup> Ajustement sur l'existence d'arrêts de travail dans les 6 mois précédant l'inclusion

**Tableau 8C : Risque d'avoir eu recours à au moins une consultation médicale au cours du suivi**

|   | Population traitée par Lévothyrox |                  |  | Population témoin |             |  | Rapport des HR ajustés [IC 95%] |
|---|-----------------------------------|------------------|--|-------------------|-------------|--|---------------------------------|
|   | Groupe AF (2016)                  | Groupe NF (2017) | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>2017 vs. 2016 | Groupe 2016       | Groupe 2017 | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>2017 vs. 2016 |                                 |
|   | %                                 | %                |  | %                 | %           |  |                                 |
| <b>Au moins 1 consultation médicale</b> |                                   |                  |  |                   |             |  |                                 |
| <i>Toutes spécialités</i>               | 97,8                              | 98,0             | 1,01 [1,00-1,01]                                 | 96,5              | 96,3        | 1,00 [0,99-1,01]                                 | 1,01 [1,00-1,02]                |
| Médecin généraliste                     | 94,4                              | 94,7             | 1,01 [1,01-1,02]                                 | 94,5              | 94,1        | 0,99 [0,98-1,00]                                 | 1,02 [1,01-1,03]                |
| Endocrinologue                          | 11,8                              | 13,0             | 1,14 [1,13-1,16]                                 | 10,9              | 11,7        | 1,07 [1,03-1,10]                                 | 1,07 [1,03-1,10]                |
| Cardiologue                             | 9,9                               | 9,9              | 1,00 [0,99-1,01]                                 | 12,8              | 12,8        | 0,99 [0,97-1,02]                                 | 1,01 [0,98-1,04]                |
| Psychiatre                              | 3,8                               | 3,8              | 0,99 [0,97-1,02]                                 | 2,5               | 2,6         | 1,08 [0,99-1,18]                                 | 0,92 [0,84-1,00]                |
| Neurologue                              | 3,1                               | 3,3              | 1,06 [1,04-1,08]                                 | 2,4               | 2,6         | 1,06 [1,00-1,12]                                 | 1,00 [0,94-1,06]                |
| ORL                                     | 4,1                               | 4,2              | 1,03 [1,02-1,05]                                 | 3,0               | 3,2         | 1,08 [1,03-1,13]                                 | 0,95 [0,91-1,00]                |
| Dermatologue                            | 9,8                               | 9,9              | 1,01 [1,00-1,02]                                 | 5,5               | 5,6         | 1,02 [0,99-1,06]                                 | 0,99 [0,96-1,03]                |
| Gastro-entérologue                      | 5,9                               | 6,0              | 1,00 [0,99-1,02]                                 | 4,7               | 5,2         | 1,05 [1,01-1,09]                                 | 0,95 [0,91-0,99]                |
| Autre spécialité                        | 53,1                              | 53,5             | 1,01 [1,01-1,02]                                 | 45,3              | 46,5        | 1,03 [1,02-1,05]                                 | 0,98 [0,97-1,00]                |

HR : Hazard Ratio      IC 95% : Intervalle de confiance à 95%      <sup>1</sup> Ajustement sur la fréquence des consultations dans les 6 mois précédant l'inclusion

**Tableau 8D : Risques de consommations médicamenteuses au cours du suivi**

|   | Population traitée par Lévothyrox |                  |  | Population témoin |             |  | Rapport des HR ajustés [IC 95%] |
|---|-----------------------------------|------------------|--|-------------------|-------------|--|---------------------------------|
|   | Groupe AF (2016)                  | Groupe NF (2017) | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>2017 vs. 2016 | Groupe 2016       | Groupe 2017 | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>2017 vs. 2016 |                                 |
|   | %                                 | %                |  | %                 | %           |  |                                 |
| <b>Médicaments utilisés pour traiter des symptômes somatiques</b> |                                   |                  |  |                   |             |  |                                 |
| Antalgiques   | 50,3                              | 49,3             | 0,98 [0,97-0,98]                                 | 58,6              | 57,7        | 0,97 [0,96-0,98]                                 | 1,01 [1,00-1,02]                |
| Corticoïdes / antihistaminiques                                   | 15,9                              | 16,2             | 1,03 [1,02-1,04]                                 | 14,4              | 14,9        | 1,03 [1,00-1,06]                                 | 1,00 [0,97-1,03]                |
| Traitement de l'hypotension orthostatique                         | 0,1                               | 0,1              | 1,10 [1,00-1,20]                                 | 0,0               | 0,0         | 0,80 [0,52-1,22]                                 | 1,38 [0,89-2,13]                |
| Antimigraineux  | 1,5                               | 1,5              | 0,98 [0,96-1,01]                                 | 0,7               | 0,7         | 1,00 [0,91-1,10]                                 | 0,98 [0,89-1,08]                |
| Antivertigineux   | 2,0                               | 2,0              | 1,02 [1,00-1,03]                                 | 2,1               | 2,1         | 1,00 [0,96-1,04]                                 | 1,02 [0,98-1,06]                |
| Antidiarrhéiques  | 2,0                               | 2,0              | 0,93 [0,92-0,94]                                 | 3,6               | 3,5         | 0,95 [0,93-0,98]                                 | 0,98 [0,95-1,01]                |
| <b>Psychotropes</b>   |                                   |                  |  |                   |             |  |                                 |
| Antidépresseurs   | 15,9                              | 16,0             | 1,03 [1,02-1,05]                                 | 14,9              | 14,6        | 0,98 [0,95-1,02]                                 | 1,05 [1,01-1,09]                |
| Benzodiazepines   | 20,2                              | 19,4             | 0,98 [0,97-0,99]                                 | 19,1              | 18,1        | 0,94 [0,92-0,97]                                 | 1,04 [1,01-1,07]                |
| <b>Médicaments des pathologies cardiovasculaires</b>              |                                   |                  |  |                   |             |  |                                 |
| Antihypertenseurs   | 43,4                              | 43,1             | 1,03 [1,03-1,04]                                 | 67,5              | 65,5        | 0,96 [0,95-0,97]                                 | 1,07 [1,06-1,09]                |
| Hypolipémiants  | 25,6                              | 24,7             | 0,99 [0,98-0,99]                                 | 48,8              | 46,3        | 0,94 [0,93-0,96]                                 | 1,05 [1,04-1,07]                |
| Antiagrégants plaquettaires                                       | 14,5                              | 14,3             | 1,00 [1,00-1,01]                                 | 30,6              | 29,3        | 0,97 [0,96-0,99]                                 | 1,03 [1,01-1,05]                |
| Anticoagulants  | 3,3                               | 4,0              | 1,21 [1,19-1,23]                                 | 2,8               | 3,4         | 1,23 [1,18-1,29]                                 | 0,98 [0,94-1,03]                |
| Antiarythmiques   | 5,1                               | 5,1              | 1,00 [0,99-1,01]                                 | 3,5               | 3,4         | 0,99 [0,94-1,03]                                 | 1,01 [0,96-1,06]                |

HR : Hazard Ratio

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

<sup>1</sup> Ajustement sur les consommations médicamenteuses à l'inclusion

**Tableau 9A : Risques d'hospitalisation et de décès au cours du suivi - Exclusion des personnes traitées par antidiabétiques oraux de la population traitée par Lévothyrox**

|  | Population traitée par Lévothyrox<br>(N=1 793 486) |                     |                                    | Population témoin |                |  | Rapport des HR<br>ajustés [IC 95%] |
|--|--|---------------------|------------------------------------|-------------------|----------------|--|------------------------------------|
|  | Groupe AF<br>(2016)                                | Groupe NF<br>(2017) | HR ajusté <sup>1</sup> [IC<br>95%] | Groupe<br>2016    | Groupe<br>2017 | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>2017 vs. 2016 |                                    |
|  | %  | %                   | 2017 vs. 2016                      | %                 | %              |  |                                    |
| <b>Hospitalisation toutes causes</b>         | 13,8   | 13,1                | 0,96 [0,94-0,97]                   | 11,6              | 11,6           | 1,01 [0,99-1,04]                                 | 0,95 [0,92-0,98]                   |
| <b>Hospitalisations par cause</b>            |  |                     |                                    |                   |                |  |                                    |
| Pathologie de l'appareil cardio-respiratoire | 0,8  | 0,8                 | 1,02 [0,98-1,07]                   | 1,3               | 1,4            | 1,08 [1,01-1,16]                                 | 0,94 [0,87-1,03]                   |
| Tentative de suicide                         | 0,1  | 0,1                 | 0,86 [0,72-1,03]                   | 0,1               | 0,1            | 0,96 [0,64-1,45]                                 | 0,90 [0,57-1,40]                   |
| Choc anaphylactique                          | 0,0  | 0,0                 | 1,09 [0,73-1,61]                   | 0,0               | 0,0            | 0,81 [0,31-2,15]                                 | 1,35 [0,47-3,83]                   |
| Rhabdomyolyse                                | 0,0  | 0,0                 | 0,74 [0,52-1,07]                   | 0,0               | 0,0            | 0,82 [0,33-2,03]                                 | 0,90 [0,34-2,40]                   |
| <b>Décès</b>                                 | 0,6  | 0,6                 | 1,02 [0,97-1,07]                   | 0,7               | 0,7            | 1,04 [0,95-1,15]                                 | 0,98 [0,88-1,09]                   |

HR : Hazard Ratio

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

<sup>1</sup> Ajustement sur les comorbidités à l'inclusion

**Tableau 9B : Risque d'arrêt de travail d'au moins 7 jours au cours du suivi parmi les patients âgés de moins de 65 ans - Exclusion des personnes traitées par antidiabétiques oraux de la population traitée par Lévothyrox**

|   | Population traitée par Lévothyrox<br>(N=1 793 486) |                     |   | Population témoin |                |  | Rapport des HR<br>ajustés [IC 95%] |
|---|--|---------------------|---|-------------------|----------------|--|------------------------------------|
|   | Groupe AF<br>(2016)                                | Groupe NF<br>(2017) | HR ajusté <sup>1</sup> [IC<br>95%]<br>2017 vs. 2016 | Groupe<br>2016    | Groupe<br>2017 | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>2017 vs. 2016 |                                    |
|   | %  | %                   |   | %                 | %              |  |                                    |
| <b>Au moins 1 arrêt de travail d'au moins 7 jours</b> | 7,0  | 7,2                 | 1,03 [1,01-1,04]                                    | 6,3               | 6,5            | 1,02 [0,99-1,06]                                 | 1,01 [0,97-1,05]                   |

HR : Hazard Ratio      IC 95% : Intervalle de confiance à 95%      <sup>1</sup> Ajustement sur l'existence d'arrêts de travail dans les 6 mois précédant l'inclusion

**Tableau 9C : Risque d'avoir eu recours à au moins une consultation médicale au cours du suivi - Exclusion des personnes traitées par antidiabétiques oraux de la population traitée par Lévothyrox**

|   | Population traitée par Lévothyrox<br>(N=1 793 486) |                     |   | Population témoin |                |  | Rapport des HR<br>ajustés [IC 95%] |
|---|--|---------------------|---|-------------------|----------------|--|------------------------------------|
|   | Groupe AF<br>(2016)                                | Groupe NF<br>(2017) | HR ajusté <sup>1</sup> [IC<br>95%]<br>2017 vs. 2016 | Groupe<br>2016    | Groupe<br>2017 | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>2017 vs. 2016 |                                    |
|   | %  | %                   |   | %                 | %              |  |                                    |
| <b>Au moins 1 consultation médicale</b> |  |                     |   |                   |                |  |                                    |
| <i>Toutes spécialités</i>               | 97,8   | 98,0                | 1,01 [1,00-1,01]                                    | 96,5              | 96,3           | 1,00 [0,99-1,01]                                 | 1,01 [1,00-1,02]                   |
| Médecin généraliste                     | 94,4   | 94,7                | 1,01 [1,01-1,02]                                    | 94,5              | 94,1           | 0,99 [0,98-1,00]                                 | 1,02 [1,01-1,03]                   |
| Endocrinologue                          | 11,8   | 13,0                | 1,15 [1,14-1,16]                                    | 10,9              | 11,7           | 1,07 [1,03-1,10]                                 | 1,07 [1,04-1,11]                   |
| Cardiologue                             | 9,9  | 9,9                 | 1,00 [0,99-1,01]                                    | 12,8              | 12,8           | 0,99 [0,97-1,02]                                 | 1,01 [0,98-1,04]                   |
| Psychiatre                              | 3,8  | 3,8                 | 1,00 [0,97-1,03]                                    | 2,5               | 2,6            | 1,08 [0,99-1,18]                                 | 0,93 [0,84-1,02]                   |
| Neurologue                              | 3,1  | 3,3                 | 1,05 [1,03-1,08]                                    | 2,4               | 2,6            | 1,06 [1,00-1,12]                                 | 0,99 [0,93-1,05]                   |
| ORL                                     | 4,1  | 4,2                 | 1,02 [1,00-1,04]                                    | 3,0               | 3,2            | 1,08 [1,03-1,13]                                 | 0,94 [0,90-0,99]                   |
| Dermatologue                            | 9,8  | 9,9                 | 1,01 [1,00-1,02]                                    | 5,5               | 5,6            | 1,02 [0,99-1,06]                                 | 0,99 [0,96-1,03]                   |
| Gastro-entérologue                      | 5,9  | 6,0                 | 1,01 [0,99-1,02]                                    | 4,7               | 5,2            | 1,05 [1,01-1,09]                                 | 0,96 [0,92-1,00]                   |
| Autre spécialité                        | 53,1   | 53,5                | 1,01 [1,00-1,01]                                    | 45,3              | 46,5           | 1,03 [1,02-1,05]                                 | 0,98 [0,97-1,00]                   |

HR : Hazard Ratio      IC 95% : Intervalle de confiance à 95%      <sup>1</sup> Ajustement sur la fréquence des consultations dans les 6 mois précédant l'inclusion



**Tableau 9D : Risques de consommations médicamenteuses au cours du suivi - Exclusion des personnes traitées par antidiabétiques oraux de la population traitée par Lévothyrox**

|   | Population traitée par Lévothyrox<br>(N=1 793 486) |                     |   | Population témoin |                |  | Rapport des HR<br>ajustés [IC 95%] |
|---|--|---------------------|---|-------------------|----------------|--|------------------------------------|
|   | Groupe AF<br>(2016)                                | Groupe NF<br>(2017) | HR ajusté <sup>1</sup> [IC<br>95%]<br>2017 vs. 2016 | Groupe<br>2016    | Groupe<br>2017 | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>2017 vs. 2016 |                                    |
|   | %  | %                   |   | %                 | %              |  |                                    |
| <b>Médicaments utilisés pour traiter des symptômes somatiques</b> |  |                     |   |                   |                |  |                                    |
| Antalgiques   | 50,3   | 49,3                | 0,98 [0,97-0,98]                                    | 58,6              | 57,7           | 0,97 [0,96-0,98]                                 | 1,01 [1,00-1,02]                   |
| Corticoïdes / antihistaminiques                                   | 15,9   | 16,2                | 1,02 [1,01-1,03]                                    | 14,4              | 14,9           | 1,03 [1,00-1,06]                                 | 0,99 [0,96-1,02]                   |
| Traitement de l'hypotension orthostatique                         | 0,1  | 0,1                 | 1,08 [0,98-1,20]                                    | 0,0               | 0,0            | 0,80 [0,52-1,22]                                 | 1,35 [0,87-2,09]                   |
| Antimigraineux  | 1,5  | 1,5                 | 0,99 [0,96-1,01]                                    | 0,7               | 0,7            | 1,00 [0,91-1,1]                                  | 0,99 [0,9-1,09]                    |
| Antivertigineux   | 2,0  | 2,0                 | 1,02 [1,00-1,04]                                    | 2,1               | 2,1            | 1,00 [0,96-1,04]                                 | 1,02 [0,98-1,07]                   |
| Antidiarrhéiques  | 2,0  | 2,0                 | 0,93 [0,92-0,94]                                    | 3,6               | 3,5            | 0,95 [0,93-0,98]                                 | 0,98 [0,95-1,01]                   |
| <b>Psychotropes</b>   |  |                     |   |                   |                |  |                                    |
| Antidépresseurs   | 15,9   | 16,0                | 1,03 [1,02-1,04]                                    | 14,9              | 14,6           | 0,98 [0,95-1,02]                                 | 1,05 [1,01-1,09]                   |
| Benzodiazepines   | 20,2   | 19,4                | 0,98 [0,96-0,99]                                    | 19,1              | 18,1           | 0,94 [0,92-0,97]                                 | 1,04 [1,01-1,07]                   |
| <b>Médicaments des pathologies cardiovasculaires</b>              |  |                     |   |                   |                |  |                                    |
| Antihypertenseurs   | 43,4   | 43,1                | 1,03 [1,03-1,04]                                    | 67,5              | 65,5           | 0,96 [0,95-0,97]                                 | 1,07 [1,06-1,09]                   |
| Hypolipémiant   | 25,6   | 24,7                | 0,98 [0,97-0,99]                                    | 48,8              | 46,3           | 0,94 [0,93-0,96]                                 | 1,04 [1,02-1,06]                   |
| Antiagrégants plaquettaires                                       | 14,5   | 14,3                | 1,00 [0,99-1,01]                                    | 30,6              | 29,3           | 0,97 [0,96-0,99]                                 | 1,03 [1,01-1,05]                   |
| Anticoagulants  | 3,3  | 4,0                 | 1,20 [1,17-1,22]                                    | 2,8               | 3,4            | 1,23 [1,18-1,29]                                 | 0,98 [0,93-1,02]                   |
| Antiarythmiques   | 5,1  | 5,1                 | 1,00 [0,98-1,01]                                    | 3,5               | 3,4            | 0,99 [0,94-1,03]                                 | 1,01 [0,96-1,06]                   |

HR : Hazard Ratio

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

<sup>1</sup> Ajustement sur les consommations médicamenteuses à l'inclusion

## Annexe 10 – Risques de survenue des événements d'intérêt à 2 mois et à 4 mois de suivi

**Tableau 10A : Risques d'hospitalisation et de décès parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF à 2 mois et à 4 mois de suivi**

|  | A 2 mois de suivi   |                     |  | A 4 mois de suivi   |                     |  |
|--|---------------------|---------------------|--|---------------------|---------------------|--|
|  | Groupe AF<br>(2016) | Groupe NF<br>(2017) | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>NF vs. AF | Groupe AF<br>(2016) | Groupe NF<br>(2017) | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>NF vs. AF |
|  | n (%)               | n (%)               |  | n (%)               | n (%)               |  |
| <b>Hospitalisation toutes causes</b>         | 36114 (3,5)         | 34186 (3,3)         | 0,93 [0,92-0,95]                             | 61830 (6,0)         | 59066 (5,7)         | 0,94 [0,93-0,95]                             |
| <b>Hospitalisations par cause</b>            |                     |                     |  |                     |                     |  |
| Pathologie de l'appareil cardio-respiratoire | 2536 (0,2)          | 2514 (0,2)          | 0,99 [0,93-1,05]                             | 4661 (0,5)          | 4684 (0,5)          | 1,01 [0,97-1,05]                             |
| Tentative de suicide                         | 242 (0,0)           | 228 (0,02)          | 0,94 [0,70-1,26]                             | 461 (0,0)           | 423 (0,0)           | 0,87 [0,71-1,08]                             |
| Choc anaphylactique                          | 17 (0,0)            | 27 (0,0)            | 1,50 [0,80-2,80]                             | 39 (0,0)            | 47 (0,0)            | 1,21 [0,78-1,87]                             |
| Rhabdomyolyse                                | 39 (0,0)            | 36 (0,0)            | 0,97 [0,61-1,56]                             | 70 (0,0)            | 61 (0,0)            | 0,89 [0,63-1,27]                             |
| <b>Décès</b>                                 | 1472 (0,1)          | 1357 (0,1)          | 0,90 [0,83-0,98]                             | 3172 (0,3)          | 3052 (0,3)          | 0,94 [0,89-0,99]                             |

HR : Hazard Ratio      IC 95% : Intervalle de confiance à 95%      <sup>1</sup> Ajustement sur les comorbidités à l'inclusion

**Tableau 10B : Risque d'arrêt de travail d'au moins 7 jours parmi les patients âgés de moins de 65 ans du groupe NF comparés à ceux du groupe AF à 2 mois et à 4 mois de suivi**

|   | A 2 mois de suivi   |                     |  | A 4 mois de suivi   |                     |  |
|---|---------------------|---------------------|--|---------------------|---------------------|--|
|   | Groupe AF<br>(2016) | Groupe NF<br>(2017) | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>NF vs. AF | Groupe AF<br>(2016) | Groupe NF<br>(2017) | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>NF vs. AF |
|   | n (%)               | n (%)               |  | n (%)               | n (%)               |  |
| <b>Au moins 1 arrêt de travail d'au moins 7 jours</b> | 11069 (1,9)         | 11099 (1,9)         | 0,99 [0,97-1,02]                             | 19678 (3,4)         | 19982 (3,5)         | 1,00 [0,99-1,02]                             |

HR : Hazard Ratio      IC 95% : Intervalle de confiance à 95%      <sup>1</sup> Ajustement sur l'existence d'arrêts de travail dans les 6 mois précédant l'inclusion

**Tableau 10C : Risque d'avoir eu recours à au moins une consultation médicale parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF à 2 mois et à 4 mois de suivi**

|   | A 2 mois de suivi   |                     |  | A 4 mois de suivi   |                     |  |
|---|---------------------|---------------------|--|---------------------|---------------------|--|
|   | Groupe AF<br>(2016) | Groupe NF<br>(2017) | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>NF vs. AF | Groupe AF<br>(2016) | Groupe NF<br>(2017) | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>NF vs. AF |
|   | n (%)               | n (%)               |  | n (%)               | n (%)               |  |
| <b>Au moins 1 consultation médicale</b> |                     |                     |  |                     |                     |  |
| <i>Toutes spécialités</i>               | 747390 (72,03)      | 751387 (72,42)      | 1,01 [1,00-1,01]                             | 940922 (90,7)       | 946331 (91,2)       | 1,01 [1,00-1,01]                             |
| Médecin généraliste                     | 628583 (60,6)       | 632388 (61,0)       | 1,01 [1,00-1,01]                             | 868989 (83,8)       | 876946 (84,5)       | 1,01 [1,01-1,01]                             |
| Endocrinologue                          | 44609 (4,3)         | 45062 (4,3)         | 1,02 [1,00-1,03]                             | 75728 (7,3)         | 77597 (7,5)         | 1,04 [1,03-1,05]                             |
| Cardiologue                             | 33948 (3,3)         | 32822 (3,2)         | 0,96 [0,95-0,98]                             | 57795 (5,6)         | 56590 (5,5)         | 0,98 [0,96-1,00]                             |
| Psychiatre                              | 27693 (2,7)         | 27459 (2,7)         | 0,98 [0,94-1,02]                             | 33163 (3,2)         | 32739 (3,2)         | 0,97 [0,94-1,00]                             |
| Neurologue                              | 11334 (1,1)         | 11940 (1,2)         | 1,02 [0,99-1,06]                             | 19052 (1,8)         | 20078 (2,0)         | 1,03 [1,00-1,06]                             |
| ORL                                     | 14007 (1,4)         | 14004 (1,4)         | 0,99 [0,96-1,01]                             | 24096 (2,3)         | 24508 (2,4)         | 1,01 [0,99-1,03]                             |
| Dermatologue                            | 34661 (3,3)         | 33503 (3,2)         | 0,97 [0,95-0,98]                             | 59031 (5,7)         | 57772 (5,6)         | 0,98 [0,97-1,00]                             |
| Gastro-entérologue                      | 20323 (2,0)         | 20505 (2,0)         | 0,99 [0,97-1,02]                             | 34474 (3,3)         | 34616 (3,4)         | 0,99 [0,97-1,01]                             |
| Autre spécialité                        | 244337 (23,6)       | 248007 (23,9)       | 1,01 [1,00-1,01]                             | 371884 (35,8)       | 375153 (36,2)       | 1,00 [1,00-1,01]                             |

HR : Hazard Ratio

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

<sup>1</sup> Ajustement sur la fréquence des consultations dans les 6 mois précédant l'inclusion

**Tableau 10D : Risques de consommations médicamenteuses parmi les patients du groupe NF comparés à ceux du groupe AF à 2 mois et à 4 mois de suivi**

|   | A 2 mois de suivi   |                     |  | A 4 mois de suivi   |                     |  |
|---|---------------------|---------------------|--|---------------------|---------------------|--|
|   | Groupe AF<br>(2016) | Groupe NF<br>(2017) | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>NF vs. AF | Groupe AF<br>(2016) | Groupe NF<br>(2017) | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>NF vs. AF |
|   | n (%)               | n (%)               |  | n (%)               | n (%)               |  |
| <b>Médicaments utilisés pour traiter des symptômes somatiques</b> |                     |                     |  |                     |                     |  |
| Antalgiques   | 156345 (15,1)       | 154422 (14,9)       | 0,98 [0,97-0,98]                             | 334622 (32,3)       | 330461 (31,9)       | 0,98 [0,97-0,98]                             |
| Corticoïdes / antihistaminiques                                   | 54554 (5,3)         | 57514 (5,5)         | 1,06 [1,04-1,08]                             | 112591 (10,9)       | 115620 (11,1)       | 1,04 [1,03-1,05]                             |
| Traitement de l'hypotension orthostatique                         | 402 (0,0)           | 489 (0,0)           | 1,18 [1,04-1,35]                             | 776 (0,1)           | 914 (0,1)           | 1,14 [1,03-1,27]                             |
| Antimigraineux  | 4149 (0,4)          | 4132 (0,4)          | 0,98 [0,95-1,02]                             | 10340 (1,0)         | 10350 (1,0)         | 1,00 [0,97-1,03]                             |
| Antivertigineux   | 6430 (0,6)          | 6339 (0,6)          | 0,99 [0,97-1,01]                             | 14051 (1,4)         | 14014 (1,4)         | 1,02 [1,00-1,04]                             |
| Antidiarrhéiques  | 4494 (0,4)          | 4709 (0,5)          | 1,00 [0,98-1,02]                             | 11848 (1,1)         | 11952 (1,2)         | 0,99 [0,97-1,00]                             |
| <b>Psychotropes</b>   |                     |                     |  |                     |                     |  |
| Antidépresseurs   | 81298 (7,8)         | 84427 (8,1)         | 1,04 [1,03-1,06]                             | 144436 (13,9)       | 145703 (14)         | 1,04 [1,03-1,05]                             |
| Benzodiazépines   | 80147 (7,7)         | 81413 (7,8)         | 0,94 [0,92-0,96]                             | 159907 (15,4)       | 156060 (15)         | 0,96 [0,95-0,98]                             |
| <b>Médicaments des pathologies cardiovasculaires</b>              |                     |                     |  |                     |                     |  |
| Antihypertenseurs   | 167689 (16,2)       | 169258 (16,3)       | 1,03 [1,03-1,04]                             | 346168 (33,4)       | 341970 (33)         | 1,03 [1,03-1,04]                             |
| Hypolipémiant   | 72648 (7,0)         | 72096 (6,9)         | 0,99 [0,99-1,00]                             | 176403 (17,0)       | 169221 (16,3)       | 0,98 [0,97-0,99]                             |
| Antiagrégants plaquettaires                                       | 69609 (6,7)         | 72645 (7,0)         | 1,02 [1,01-1,03]                             | 136325 (13,1)       | 135631 (13,1)       | 1,01 [1,00-1,01]                             |
| Anticoagulants  | 17763 (1,7)         | 22246 (2,1)         | 1,22 [1,20-1,24]                             | 30342 (2,9)         | 36641 (3,5)         | 1,22 [1,20-1,24]                             |
| Antiarythmiques   | 24593 (2,4)         | 25412 (2,4)         | 1,01 [0,99-1,02]                             | 48201 (4,6)         | 47669 (4,6)         | 1,00 [0,98-1,01]                             |

HR : Hazard Ratio

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

<sup>1</sup> Ajustement sur les consommations médicamenteuses à l'inclusion

**Tableau 11A : Risque d'hospitalisation parmi les patients considérés comme observants du groupe NF comparés à ceux du groupe AF, selon le maintien ou non du traitement par Lévothyrox NF au cours du suivi**

|  | Maintien du traitement par Lévothyrox NF<br>tout au long du suivi |                                  |  | Changement de spécialité ou arrêt des délivrances<br>de traitement par lévothyroxine en France |                                  |  |
|--|---|----------------------------------|--|--|----------------------------------|--|
|  | Groupe AF<br>(2016)<br>N=731 104                                  | Groupe NF<br>(2017)<br>N=731 104 | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>NF vs. AF | Groupe AF<br>(2016)<br>N=184 489   | Groupe NF<br>(2017)<br>N=184 489 | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>NF vs. AF |
|  | n (%)   | n (%)                            |  | n (%)  | n (%)                            |  |
| <b>Hospitalisation toutes causes</b>         | 67631 (9,3)   | 66003 (9)                        | 0,96 [0,94-0,97]                             | 17089 (9,3)  | 16123 (8,7)                      | 0,94 [0,92-0,97]                             |
| <b>Hospitalisations par cause</b>            |   |                                  |  |  |                                  |  |
| Pathologie de l'appareil cardio-respiratoire | 5655 (0,8)  | 5452 (0,7)                       | 0,97 [0,93-1,01]                             | 1363 (0,7)   | 1423 (0,8)                       | 1,09 [1,01-1,18]                             |
| Tentative de suicide                         | 517 (0,1)   | 501 (0,1)                        | 0,94 [0,78-1,13]                             | 132 (0,1)  | 116 (0,1)                        | 0,94 [0,65-1,35]                             |
| Choc anaphylactique                          | 50 (0,0)  | 49 (0,0)                         | 0,90 [0,58-1,38]                             | 11 (0)   | 19 (0)                           | 2,08 [0,91-4,77]                             |
| Rhabdomyolyse                                | 91 (0,0)  | 76 (0,0)                         | 0,84 [0,61-1,14]                             | 21 (0)   | 5 (0)                            | 0,25 [0,10-0,68]                             |

HR : Hazard Ratio

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

<sup>1</sup> Ajustement sur les comorbidités à l'inclusion**Tableau 11B : Risque d'arrêt de travail d'au moins 7 jours parmi les patients âgés de moins de 65 ans considérés comme observants du groupe NF comparés à ceux du groupe AF, selon le maintien ou non du traitement par Lévothyrox NF au cours du suivi**

|   | Maintien du traitement par Lévothyrox NF<br>tout au long du suivi |                                  |  | Changement de spécialité ou arrêt des délivrances<br>de traitement par lévothyroxine en France |                                 |  |
|---|---|----------------------------------|--|--|---------------------------------|--|
|   | Groupe AF<br>(2016)<br>N=411 084                                  | Groupe NF<br>(2017)<br>N=411 084 | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>NF vs. AF | Groupe AF<br>(2016)<br>N=98 515  | Groupe NF<br>(2017)<br>N=98 515 | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>NF vs. AF |
|   | n (%)   | n (%)                            |  | n (%)  | n (%)                           |  |
| <b>Au moins 1 arrêt de travail d'au moins 7 jours</b> | 28827 (7,0)   | 29264 (7,1)                      | 1,01 [0,99-1,02]                             | 6759 (6,8)   | 7903 (8)                        | 1,11 [1,08-1,15]                             |

HR : Hazard Ratio

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

<sup>1</sup> Ajustement sur l'existence d'arrêts de travail dans les 6 mois précédant l'inclusion

**Tableau 11C : Risque d’avoir eu recours à au moins une consultation médicale parmi les patients considérés comme observants du groupe NF comparés à ceux du groupe AF, selon le maintien ou non du traitement par Lévothyrox NF au cours du suivi**

|   | Maintien du traitement par Lévothyrox NF<br>tout au long du suivi |                                  |  | Changement de spécialité ou arrêt des délivrances<br>de traitement par lévothyroxine en France |                                  |  |
|---|---|----------------------------------|--|--|----------------------------------|--|
|   | Groupe AF<br>(2016)<br>N=731 104                                  | Groupe NF<br>(2017)<br>N=731 104 | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>NF vs. AF | Groupe AF<br>(2016)<br>N=184 489   | Groupe NF<br>(2017)<br>N=184 489 | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>NF vs. AF |
|   | n (%)   | n (%)                            |  | n (%)  | n (%)                            |  |
| <b>Au moins 1 consultation médicale</b> |   |                                  |  |  |                                  |  |
| <i>Toutes spécialités</i>               | 716263 (98)   | 718219 (98,2)                    | 1,01 [1,00-1,02]                             | 180934 (98,1)  | 181913 (98,6)                    | 1,12 [1,11-1,13]                             |
| Médecin généraliste                     | 691477 (94,6)   | 694395 (95)                      | 1,02 [1,02-1,03]                             | 174836 (94,8)  | 176848 (95,9)                    | 1,13 [1,12-1,14]                             |
| Endocrinologue                          | 86555 (11,8)  | 90251 (12,3)                     | 1,08 [1,06-1,09]                             | 22487 (12,2)   | 30446 (16,5)                     | 1,46 [1,43-1,50]                             |
| Cardiologue                             | 72521 (9,9)   | 70827 (9,7)                      | 0,98 [0,97-0,99]                             | 18881 (10,2)   | 21238 (11,5)                     | 1,13 [1,10-1,15]                             |
| Psychiatre                              | 72521 (9,9)   | 70827 (9,7)                      | 0,96 [0,93-0,99]                             | 7331 (4)   | 7693 (4,2)                       | 1,17 [1,10-1,24]                             |
| Neurologue                              | 22207 (3)   | 23406 (3,2)                      | 1,02 [1,00-1,05]                             | 5813 (3,2)   | 7132 (3,9)                       | 1,24 [1,19-1,30]                             |
| ORL                                     | 30214 (4,1)   | 29581 (4)                        | 0,97 [0,96-0,99]                             | 7630 (4,1)   | 9573 (5,2)                       | 1,26 [1,22-1,30]                             |
| Dermatologue                            | 71686 (9,8)   | 69153 (9,5)                      | 0,97 [0,96-0,98]                             | 18420 (10)   | 21379 (11,6)                     | 1,16 [1,14-1,18]                             |
| Gastro-entérologue                      | 42697 (5,8)   | 41521 (5,7)                      | 0,96 [0,95-0,98]                             | 11394 (6,2)  | 13584 (7,4)                      | 1,18 [1,15-1,21]                             |
| Autre spécialité                        | 388430 (53,1)   | 386914 (52,9)                    | 1,00 [0,99-1,00]                             | 99817 (54,1)   | 105656 (57,3)                    | 1,08 [1,07-1,09]                             |

HR : Hazard Ratio

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

<sup>1</sup> Ajustement sur la fréquence des consultations dans les 6 mois précédant l’inclusion

**Tableau 11D : Risques de consommations médicamenteuses parmi les patients considérés comme observants du groupe NF comparés à ceux du groupe AF, selon le maintien ou non du traitement par Lévothyrox NF au cours du suivi**

|   | Maintien du traitement par Lévothyrox NF<br>tout au long du suivi |                                  |  | Changement de spécialité ou arrêt des délivrances<br>de traitement par lévothyroxine en France |                                  |  |
|---|---|----------------------------------|--|--|----------------------------------|--|
|   | Groupe AF<br>(2016)<br>N=731 104                                  | Groupe NF<br>(2017)<br>N=731 104 | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>NF vs. AF | Groupe AF<br>(2016)<br>N=184 489   | Groupe NF<br>(2017)<br>N=184 489 | HR ajusté <sup>1</sup> [IC 95%]<br>NF vs. AF |
|   | n (%)   | n (%)                            |  | n (%)  | n (%)                            |  |
| <b>Médicaments utilisés pour traiter des symptômes somatiques</b> |   |                                  |  |  |                                  |  |
| Antalgiques   | 368485 (50,4)   | 358612 (49,1)                    | 0,99 [0,98-0,99]                             | 94957 (51,5)   | 100517 (54,5)                    | 1,05 [1,04-1,06]                             |
| Corticoïdes / antihistaminiques                                   | 116714 (16)   | 116908 (16)                      | 1,01 [1,00-1,02]                             | 29457 (16)   | 35109 (19)                       | 1,19 [1,17-1,21]                             |
| Traitement de l'hypotension orthostatique                         | 668 (0,1)   | 832 (0,1)                        | 1,09 [0,98-1,22]                             | 185 (0,1)  | 170 (0,1)                        | 1,08 [0,89-1,31]                             |
| Antimigraineux  | 10917 (1,5)   | 10424 (1,4)                      | 0,92 [0,89-0,95]                             | 2821 (1,5)   | 3269 (1,8)                       | 1,20 [1,14-1,27]                             |
| Antivertigineux   | 14627 (2)   | 13494 (1,8)                      | 0,94 [0,92-0,96]                             | 3856 (2,1)   | 4970 (2,7)                       | 1,35 [1,31-1,39]                             |
| Antidiarrhéiques  | 14828 (2)   | 14156 (1,9)                      | 0,91 [0,89-0,92]                             | 3838 (2,1)   | 4321 (2,3)                       | 1,08 [1,06-1,11]                             |
| <b>Psychotropes</b>   |   |                                  |  |  |                                  |  |
| Antidépresseurs   | 115855 (15,8)   | 120297 (16,5)                    | 1,06 [1,05-1,08]                             | 30086 (16,3)   | 29636 (16,1)                     | 1,04 [1,01-1,06]                             |
| Benzodiazepines   | 147016 (20,1)   | 140557 (19,2)                    | 0,96 [0,95-0,97]                             | 38683 (21)   | 41038 (22,2)                     | 1,14 [1,12-1,16]                             |
| <b>Médicaments des pathologies cardiovasculaires</b>              |   |                                  |  |  |                                  |  |
| Antihypertenseurs   | 318551 (43,6)   | 324013 (44,3)                    | 1,08 [1,07-1,09]                             | 82942 (45)   | 80140 (43,4)                     | 1,09 [1,07-1,10]                             |
| Hypolipémiant   | 207428 (28,4)   | 206319 (28,2)                    | 1,03 [1,02-1,04]                             | 53119 (28,8)   | 47725 (25,9)                     | 0,93 [0,92-0,95]                             |
| Antiagrégants plaquettaires                                       | 106925 (14,6)   | 108136 (14,8)                    | 1,01 [1,00-1,02]                             | 27054 (14,7)   | 26381 (14,3)                     | 1,06 [1,04-1,08]                             |
| Anticoagulants  | 24258 (3,3)   | 29966 (4,1)                      | 1,24 [1,21-1,26]                             | 6091 (3,3)   | 6814 (3,7)                       | 1,16 [1,12-1,20]                             |
| Antiarythmiques   | 37694 (5,2)   | 37961 (5,2)                      | 1,01 [0,99-1,03]                             | 9325 (5,1)   | 9351 (5,1)                       | 1,05 [1,02-1,09]                             |

HR : Hazard Ratio

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

<sup>1</sup> Ajustement sur les consommations médicamenteuses à l'inclusion