



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2020**

FACULTÉ DE PHARMACIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement

le 15 Mai 2020, sur un sujet dédié à :

**« CRISE DU LEVOTHYROX » :
ÉTAT DES LIEUX, ENQUÊTE À L'OFFICINE ET
RÔLES DU PHARMACIEN**

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Laura BONTEMPS

Née le 26.03.1992 à Toulouse

Membres du Jury

Président : Madame Anne SAPIN-MINET, Maitre de Conférences en Pharmacie galénique à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : - Madame Ndeye Coumba NDIAYE, Maitre de Conférences en Epidémiologie et Santé publique à la Faculté de Pharmacie de Nancy

- Monsieur Olivier GREMILLET, Pharmacien d'officine
- Madame Claire GODOT, Pharmacien d'officine

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2019-2020

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Responsabilités

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
 Pierre DIXNEUF
 Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Philippe MAINCENT
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

Monique ALBERT
 Mariette BEAUD
 François BONNEAUX
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER ✎	85	<i>Chimie Physique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT ^H	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA ^H	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF ^H	85	<i>Informatique</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Natacha DREUMONT ^H	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAÏ ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS ^H	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER ^H	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD ^H	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT ^H	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

*Section CNU****ENSEIGNANTS (suite)***Discipline d'enseignement*

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN ^H	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	86	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL ^H	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET ^H	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAILOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD

11 *Anglais*

✠ *En attente de nomination*

✠ *Maître de conférences titulaire HDR*

* *Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A
LEUR AUTEUR ».

Remerciements

À ma Présidente de Jury,

Madame Anne SAPIN-MINET, *Maitre de Conférences en Pharmacie galénique à la Faculté de pharmacie de Nancy*

Pour l'honneur que vous me faites de présider mon jury et juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de tout mon respect et ma gratitude.

À ma Directrice de thèse,

Madame Ndeye Coumba NDIAYE, *Maitre de Conférences en Epidémiologie et Santé publique à la Faculté de pharmacie de Nancy*

Pour avoir accepté de diriger cette thèse en se disant une fois de plus « Cette fois, c'est la dernière ». Je vous remercie pour votre disponibilité et réactivité, ainsi que pour tout le temps que vous avez pu consacrer à ce travail avec toujours autant de gentillesse et d'entrain.

À Monsieur Olivier GREMILLET, *Docteur en pharmacie, pharmacien d'officine*

Pour avoir accepté d'être membre de mon jury. Je tiens à te remercier pour ton implication dans mon travail ainsi que tous tes conseils avisés pour la réalisation de ce dernier. Pour ton dynamisme de tous les jours à la pharma, toutes les formations auxquelles tu m'as accompagnées et tout ce que tu m'as appris durant mon stage de 6^e année, merci.

À Madame Claire GODOT, *Docteur en pharmacie, pharmacien d'officine*

Pour l'honneur que tu me fais d'être parmi les membres du jury. Merci d'avoir porté de l'intérêt à mon travail et de m'avoir donné des conseils utiles à son élaboration. Je te souhaite le meilleur en tant que titulaire novice, sans inquiétude grâce à ton sourire quotidien et ta bienveillance envers les patients.

À mes parents,

Merci pour tout l'amour que vous m'avez donné depuis toujours, votre patience et vos encouragements durant toutes ces années. Vous m'avez permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui, et pour ça, je ne vous remercierai jamais assez. Je vous aime.

Maman, pour avoir toujours été là pour moi (même dans les moments les plus critiques !) et pour ton soutien sans faille. Au temps que tu m'as consacré durant toute ma scolarité, tes bons plats faits avec amour le dimanche et à tous ces moments de complicité mère-fille.

Papa, pour m'avoir donné le goût du sport dès le plus jeune âge, à défaut de devenir musicienne. Aux week-ends que tu as sacrifié pour les compét' de tennis, ta patience pour l'apprentissage du ski et à nos belles balades en vélo ensemble.

À mes grands-parents,

Je suis sûre que vous seriez fiers de moi aujourd'hui. Douce pensée à tous les trois qui êtes partis trop tôt.

À ma sœur Clémence et mon frère William,

Bien que vous ayez préféré devenir dentiste plutôt que pharmacien, sachez que je vous aime et que je suis fière de vous.

Clem, je suis heureuse de partager de plus en plus de moments avec toi. Toujours là pour me maquiller à la perfection et m'entraîner avec toi sur le dancefloor, vivement notre prochaine semaine de vacances ensemble (sans méduse cette fois).

Willy, même si on ne se voit pas souvent, nos retrouvailles familiales avec Agnès sont toujours un vrai bonheur, encore plus depuis que tu es devenu papa. Vivement nos semaines de ski à l'Alpe d'Huez...

À toute la famille de Besançon,

C'est toujours un plaisir de se revoir lors de nos réunions familiales. Votre gentillesse et votre bonne humeur à tous permettent d'avoir de beaux souvenirs en famille.

À Anneso, ma meilleure amie

On se connaît si bien. Que de moments partagés ensemble depuis le collège, rien n'a jamais réussi à nous éloigner et j'espère que cela durera encore longtemps. Merci d'avoir toujours été là, pour les joies et les peines. Je t'aime. (J'attends toujours ta photo ou ton message...)

À mes amies de fac « Les pharmagirls »,

Mélanie, Alissa, Valentine, Claire, Emma, merci pour tous ces supers moments passés ensemble et ces nombreuses soirées toutes plus folles les unes que les autres. Mél, mon binôme, je me rappellerai toujours de nos laborieux TP, de ces soirées pâtes à 4h du mat', et de ces moments simples à parler de tout et de rien.

À Alban et Samuel,

Pour cette super 5^e année de stage passée ensemble à Mercy : que de bons souvenirs pendant le covoit, nos apéros à l'hôtel de la reine, et les moments de rigolade au sein de l'hôpital.

À Aurélie et Mélanie,

Les compétitions de tennis nous ont permises de nous rencontrer dès l'âge de 8 ans : nous avons beaucoup joué mais surtout beaucoup parlé... 20 ans plus tard, nous jouons beaucoup moins mais nous discutons toujours autant. Les moments passés ensemble et ceux qui restent à venir me sont précieux. Merci à vous deux pour votre soutien sans limite.

À Camille et Ophélie,

Merci à toutes les deux pour cette belle amitié qui dure depuis la 6^e.

Camille, même si tu es partie vivre loin, c'est toujours un bonheur de te retrouver.

Ophélie, merci pour ces soirées endiablées et nos anniversaires que l'on passe toujours ensemble depuis 20 ans.

À Lynda et Sarah,

Merci à vous deux pour tous les bons moments passés ensemble depuis le lycée et surtout en cours de maths.

Lynda, même si tu préfères maintenant la vie à Lyon, notre relation est toujours aussi belle.

Sarah, je sais que tu seras une super neurologue, mais j'aimerais que tu t'améliores en cuisine (surtout les fajitas).

À Pauline,

Une belle amitié qui dure depuis la seconde, malgré des voies professionnelles différentes. Nos descentes de ski ensemble et nos rendez-vous au resto font partie des moments qui j'espère continueront encore longtemps.

À Olivia et Guillaume,

Mes super anciens voisins qui sont devenus des amis, vivement les prochains barbec' dans le jardin. Olivia, merci de m'avoir redonné le goût du footing mais je ne suis pas encore prête pour le marathon. Je vous souhaite à tous les deux une belle réussite professionnelle.

A l'équipe de la pharmacie Banvoie, alias « Ouin-Ouin » à Chaligny,

Mr Schneeberger, merci de m'avoir accueilli lors de mes premiers pas dans le monde de l'officine. Merci également de m'avoir permis de réaliser mon enquête au sein de votre pharmacie durant mon stage de 6^e année au cours duquel vous m'avez beaucoup appris.

Marcelle, ma tite Marie et Marjorie, je garde un excellent souvenir de mon stage, qui sans vous n'aurait pas eu la même saveur ! Merci pour votre bonne humeur, les moments de rigolade (mais aussi de travail), et pour tout ce que vous m'avez appris !

À Elsa et Martin, que j'ai rencontrés grâce à la pharma Banvoie !

Elsa, « la reine de l'informatique », merci pour ton aide si précieuse et ta disponibilité pour ce travail, tant d'heures passées ensemble au téléphone !

Martin, depuis notre première garde en officine ensemble, j'ai réalisé que finalement t'étais pas si méchant que ça. J'ai appris à découvrir ton humour et ta gentillesse.

À Carole Thiebault,

Merci de m'avoir fait confiance en tant que pharmacien débutant au sein de votre officine. Bientôt 2 ans que je prends toujours autant de plaisir à venir travailler et être au service de notre super patientèle. « Et surtout, bon appétit et bonne nuit hein ! »

À Eric Mousseaux,

Merci pour la confiance que vous m'avez témoignée lors de mes remplacements au sein de votre officine.

À Vincent,

8 ans après, merci d'être toujours là et d'avoir toujours cru en moi ...

À Mathieu,

Tu as une place particulière dans mon cœur et tu es pour beaucoup dans la réalisation et la finalisation de ce travail ...

Et à tous ceux avec qui j'ai passé de bons moments à la fac ou ailleurs,

Tous ceux que j'ai oublié de citer,

Un grand merci à vous pour tout ce que vous m'avez apporté.

Table des matières

Liste des abréviations.....	1
Préambule.....	3
Partie 1 : Glande thyroïde et Hypothyroïdie.....	4
1 La glande thyroïde.....	4
1.1 Anatomie.....	4
1.1.1 Généralités.....	4
1.1.2 Corps thyroïde et glandes parathyroïdes.....	4
1.2 Histologie.....	5
1.3 Physiologie thyroïdienne.....	6
1.3.1 Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	6
1.3.1.1 Thyroïde et iode.....	6
1.3.1.2 Les différentes étapes.....	7
1.3.1.3 Transport des hormones thyroïdiennes.....	7
1.3.2 Effets multiples des hormones thyroïdiennes.....	8
1.3.2.1 Effets sur le métabolisme.....	8
1.3.2.2 Effets cardiovasculaires.....	9
1.3.2.3 Effets sur le système nerveux.....	9
1.3.2.4 Effets osseux.....	9
1.4 Régulation de l'hormonogenèse thyroïdienne.....	10
1.4.1 Axe hypothalamo-hypophysaire.....	10
1.4.2 Rétrocontrôle ou « <i>feedback</i> ».....	11
2 L'hypothyroïdie.....	12
2.1 Introduction.....	12
2.1.1 Définition de l'hypothyroïdie.....	12
2.1.2 Les différents types.....	12
2.1.2.1 L'hypothyroïdie « primaire » = insuffisance thyroïdienne primitive.....	12
2.1.2.2 L'hypothyroïdie « secondaire » = insuffisance thyrotrope.....	13
2.1.3 Epidémiologie descriptive.....	13
2.2 Manifestations cliniques et biologiques.....	13
2.2.1 Manifestations cliniques.....	13
2.2.1.1 Forme typique.....	13
2.2.1.2 Forme atypique.....	16
2.2.1.3 Coma myxoedémateux.....	16
2.2.2 Manifestations biologiques.....	17
2.2.2.1 Anomalies hématologiques.....	17

2.2.2.2	Anomalies ioniques et métaboliques	17
2.3	Etiologies	17
2.3.1	Hypothyroïdie primaire	17
2.3.1.1	Thyroïdites auto-immunes	17
2.3.1.2	Thyroïdites non auto-immunes	18
2.3.1.3	Autres causes	18
2.3.2	Hypothyroïdie secondaire	19
2.3.3	Inefficacité du rôle des hormones thyroïdiennes	20
2.3.3.1	Mauvaise transformation de la T4 en T3	20
2.3.3.2	Transformation de la T4 en R-T3	20
2.3.3.3	Mauvaise pénétration de l'hormone dans la cellule	20
2.4	Diagnostic et recommandations	21
2.5	Traitement	23
2.5.1	La T4 synthétique = levothyroxine	23
2.5.1.1	La molécule	23
2.5.1.2	Mise en place du traitement	24
2.5.1.3	Les différentes spécialités	26
2.5.2	La T3 synthétique = liothyronine	30
2.5.2.1	La molécule	30
2.5.2.2	La spécialité	30
2.5.3	Association de L-T4 et L-T3	32
2.5.4	Surveillance du traitement pour T3 et T4	33
Partie 2 : « La crise du Levothyrox »		36
1	L'origine du changement de formule	36
1.1	Epidémiologie	36
1.2	Dépôt de brevet	36
1.3	Arrivée des génériques	37
1.4	Etude de pharmacovigilance	39
1.5	Changement de formule	40
1.6	Etude de bioéquivalence	40
2	Etat des lieux de la crise	41
2.1	Dates-clés	41
2.2	Actions de l'Etat et des autorités sanitaires	43
2.2.1	Mesures mises en place	43
2.2.1.1	Arrivée de la nouvelle formule	43
2.2.1.1.1	Lettre aux professionnels de santé	43
2.2.1.1.2	Présentation de la nouvelle formule	43

2.2.1.2	Numéro vert.....	46
2.2.1.3	Questions / Réponses	46
2.2.1.4	Alternatives thérapeutiques	46
2.2.2	Constats	52
2.2.2.1	« Problème d'information ».....	52
2.2.2.2	Rapports de Pharmacovigilance.....	52
2.2.2.3	« Mission flash »	55
2.2.2.4	Etude de pharmaco-épidémiologie.....	56
2.2.2.5	Analyses de l'ANSM	57
2.2.2.6	Rapport de la mission.....	58
2.3	Actions de la population	59
2.3.1	Pétitions.....	59
2.3.1.1	« Le nouveau Levothyrox dangereux pour les patients »	59
2.3.1.2	« Le secret des affaires »	59
2.3.2	La voix de célébrités.....	60
2.3.3	Actions en justice.....	61
2.3.3.1	Marseille	61
2.3.3.2	Lyon.....	61
2.3.3.3	Toulouse.....	63
2.3.4	Etudes menées par les associations	65
2.3.4.1	Première étude	65
2.3.4.2	Deuxième étude	65
3	Des obscurités.....	66
3.1	L'origine du changement de formule	66
3.1.1	Une justification remise en question.....	66
3.1.1.1	Un médicament sensible	66
3.1.1.2	L'enquête de pharmacovigilance.....	67
3.1.1.3	L'étude de bioéquivalence.....	68
3.1.1.4	Le remplacement du lactose	71
3.1.2	Les hypothèses	72
3.1.2.1	Une histoire de brevet	72
3.1.2.2	Le marché chinois	73
3.1.2.3	Liens d'intérêts entre Merck et l'ANSM	75
3.2	L'origine des effets indésirables	75
3.2.1	Les études lancées par les associations.....	76
3.2.2	La toxicité des excipients.....	76
3.2.2.1	Le mannitol	76

3.2.2.2	L'acide citrique.....	77
3.2.2.3	Une justification démentie	78
3.2.3	« L'effet nocebo »	79
3.2.3.1	Définition.....	79
3.2.3.2	Une explication à la crise ?.....	79
Partie 3 :	Enquête à l'officine et rôles du pharmacien	82
1	Enquête à l'officine	82
1.1	Présentation de l'enquête.....	82
1.1.1	Contexte et objectif de l'enquête	82
1.1.2	Méthode utilisée	83
1.2	Résultats de l'enquête	83
1.2.1	Population étudiée.....	83
1.2.2	« L'ancien Levothyrox ».....	85
1.2.3	Le « nouveau Levothyrox » (sans lactose).....	86
1.2.4	Les « équivalents » de l'ancien Levothyrox.....	88
1.2.5	Pour finir	89
1.3	Limites de l'enquête	93
1.4	Interprétation et discussion	94
2	Rôles du pharmacien d'officine	98
2.1	Gestion des recommandations.....	98
2.1.1	L'arrivée de la nouvelle formule.....	98
2.1.2	Les alternatives thérapeutiques.....	103
2.2	Gestion de la pharmacovigilance	104
2.2.1	Définition de la pharmacovigilance.....	104
2.2.2	Prise en charge du patient à l'officine.....	105
2.2.3	Un système de pharmacovigilance remis en question	107
2.3	Gestion des stocks et approvisionnements.....	108
2.3.1	Etat des lieux.....	108
2.3.1.1	Levothyrox ancienne et nouvelle formule.....	108
2.3.1.2	Euthyrox	109
2.3.2	Impacts.....	111
2.3.2.1	Achat à l'étranger	111
2.3.2.2	Achat sur internet	113
2.4	Etre un professionnel de santé de confiance	114
2.5	Réflexion personnelle.....	116
2.5.1	L'information délivrée aux patients.....	116
2.5.2	La pharmacovigilance.....	117

3	Une crise qui soulève des problèmes	117
3.1	Un manque d'anticipation et d'information	117
3.1.1	Des crises similaires dans d'autres pays.....	117
3.1.2	Le contre exemple de la Belgique	120
3.2	L'augmentation des traitements et des chirurgies	121
3.2.1	La sur-prescription	121
3.2.2	L'excès chirurgical	123
	Conclusion.....	124
	Annexes	125
	Table des figures.....	132
	Table des tableaux.....	134
	Bibliographie.....	135

Liste des abréviations

AFMT : Association Française des Malades de la Thyroïde
AFP : Agence France Presse
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ASAT : ASpartate Amino Transférase
BNPV : Base Nationale de PharmacoVigilance
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
CCP : Certificat Complémentaire de Protection
CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique
CPK : Créatine PhosphoKinase
CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance
CSP : Comité Scientifique Permanent
DCIR : Datamart de Consommation Inter Régime
DGS : Direction Générale de la Santé
DIT : Di-IodoTyrosine
DP : Dossier Pharmaceutique
EBM : Essai de Bioéquivalence Moyenne
ECG : ElectroCardioGramme
FDA : *Food and Drug Administration*
GRAS : *Generally Recognized As Safe*
GSK : *GlaxoSmithKline*
HAS : Haute Autorité de Santé
HDL : *High Density Lipoprotein*
IMRCP : Interactions Moléculaires et Réactivités Chimiques et Photochimiques
INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LDH : Lactate DésHydrogénase
LDL : *Low Density Lipoprotein*
MIT : Mono-IodoTyrosine
MTE : Marge Thérapeutique Étroite
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PTH : ParaTHormone
SNDS : Système National des Données de Santé

TBG : *Thyroxin Binding Globulin*
TGI : Tribunal de Grande Instance
THS : Traitement Hormonal Substitutif
TPO : ThyroPerOxydase
TRH : *Thyrotropin Releasing Hormon*
TSH : *Thyroid Stimulating Hormon*
TTR : TransThyRétine
VST : Vivre Sans Thyroïde

Préambule

Le Levothyrox, médicament existant depuis plus de 30 ans sur le marché français et destiné à soigner l'hypothyroïdie, arrive avec une nouvelle formule dans les officines en Mars 2017.

Une formule présentée comme plus stable et plus efficace que l'ancienne. Cependant, des anonymes et des personnalités se succèdent et témoignent de l'apparition d'effets indésirables survenus brutalement depuis le changement de formule. À cette époque, pas un jour sans que l'on ne parle du Levothyrox : télévision, journaux, radio, réseaux sociaux ...

La « Crise du Levothyrox » prenait naissance.

Mon stage de fin d'études dans une officine en Janvier 2018 m'amène soudain à me questionner sur le rôle du pharmacien, acteur de la prise en charge du patient durant cette période. C'est ainsi que l'idée d'une enquête sur le terrain auprès de la patientèle m'est apparue assez rapidement intéressante pour réaliser un état des lieux de la crise à l'échelle de la pharmacie en question. Pendant six mois, j'ai découvert le quotidien parfois difficile de ces patients quelques fois laissés sans réponse et par conséquent la place importante du pharmacien de proximité.

Dans un premier temps, nous ferons un rappel sur ce qu'est la glande thyroïde et la pathologie associée au Levothyrox, l'hypothyroïdie. Ensuite, nous retracerons le « scandale » lié au médicament pour lequel des ombres demeurent encore aujourd'hui. Enfin, nous verrons les résultats de l'enquête ainsi que les différents rôles du pharmacien durant cette période de crise.

Partie 1 : Glande thyroïde et Hypothyroïdie

1 La glande thyroïde

1.1 Anatomie

1.1.1 Généralités

La glande thyroïde (du grec "thyreoeides", qui signifie "en forme de bouclier"), est une glande endocrine, sécrétant des hormones dans le sang avec un rôle fondamental dans l'organisme.

Elle est située à la base du cou, en dessous du larynx, en avant de la trachée et en arrière de l'œsophage (Figure 1). Fixée au « cartilage thyroïdien » (pomme d'Adam chez l'homme) et juste sous la peau, la glande thyroïde est de couleur rose, de consistance ferme mais friable et mobile avec la déglutition. Elle est à peine palpable, ce qui permet de détecter dans certains cas de petits « nodules » (boules ou kystes) qui peuvent être sans importance mais soulignent parfois une dysfonction de la thyroïde.

Mesurant environ 6 cm de hauteur et 6 à 8 cm de large, son poids est d'environ 20 à 30 grammes. Considérée comme la glande endocrine la plus volumineuse de l'organisme, son volume est variable (environ une dizaine de centimètres cubes) selon de grandes variations individuelles liées à l'âge, au sexe, au morphotype et au volume en iode.

Volume de la glande selon l'âge : (1)

- Enfant : $< 8 \text{ cm}^3$
- Adulte jusqu'à 50 ans : $8 - 15 \text{ cm}^3$
- Adultes > 50 ans : $< 8 \text{ cm}^3$

Si la glande thyroïde a un volume supérieur à ces chiffres, on parlera de « goitre ». Dans ce cas, elle peut prendre jusqu'à 100 grammes de plus. En revanche, si elle a un volume inférieur, il s'agit d'une « atrophie de la thyroïde ».

1.1.2 Corps thyroïde et glandes parathyroïdes

Avec une forme de H, « en papillon », elle est constituée : (Figure 1)

- De deux ailes latérales appelées « lobes », dont le droit est plus volumineux que le gauche, et qui encerclent partiellement la trachée.
Ces derniers sont constitués de lobules inclus dans une capsule.

- D'un corps central mince et étroit appelé « isthme », reliant ces deux lobes et qui parfois émet un prolongement vertical ascendant dénommé « pyramide de Lalouette »

Sur sa face postérieure, se trouvent les 4 glandes parathyroïdes. Ces glandes de forme ovoïde et de la taille d'un petit pois, ont un rôle fondamental au niveau osseux, rénal et intestinal. Elles sont généralement au nombre de 4 mais on retrouve parfois des glandes surnuméraires dans 10% des cas. Enfin, elles agissent sur l'organisme en libérant la parathormone (PTH) qui sert à réguler le taux de calcium et le taux de phosphore dans le sang et les os.

Pour conclure sur l'anatomie de la glande thyroïde, précisons qu'il s'agit d'une structure très vascularisée, irriguée par 2 artères et 3 veines principales et en contact intime avec 2 nerfs principaux dont le nerf laryngé récurrent, moteur pour les cordes vocales.

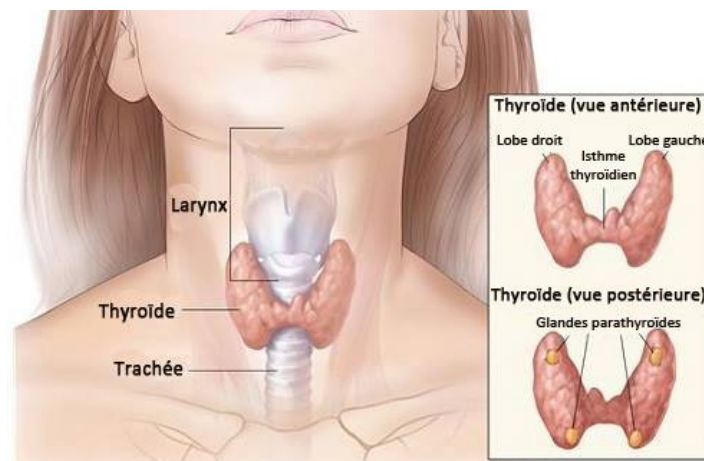


Figure 1 : Anatomie de la thyroïde

Source : <https://pluton-magazine.com/2017/10/17/nos-maux-benins-peuvent-origine-insoupconnee-glande-thyroïde/>

1.2 Histologie

Il existe deux types de cellules dans la glande thyroïde : (1) (Figure 2)

- Les cellules folliculaires (ou thyrocytes) qui représentent 99% du parenchyme thyroïdien

Assemblées entre elles, elles forment un amas et constituent un follicule (ou une vésicule) de forme sphérique et d'environ 250 µm de diamètre.

Ces cellules ont à leur pôle apical des microvillosités qui se projettent dans la lumière du follicule qui contient la colloïde, gel semi-visqueux jaunâtre et amorphe.

Cette colloïde, qui comprend la thyroglobuline et d'autres protéines iodées, est le lieu de stockage et de synthèse des hormones thyroïdiennes qui seront ensuite déversées dans la circulation sanguine. Enfin, la forme des thyrocytes et l'abondance de colloïde varient selon l'état du follicule.

- Les cellules parafolliculaires (ou cellules C) qui représentent moins de 1% du parenchyme thyroïdien

Isolées ou en petits groupes, elles sécrètent la thyrocalcitonine qui module le taux de calcium et de phosphore dans le sang. En microscopie électronique, on peut les reconnaître facilement grâce à leurs grains de sécrétion contenant la calcitonine libérée par exocytose.

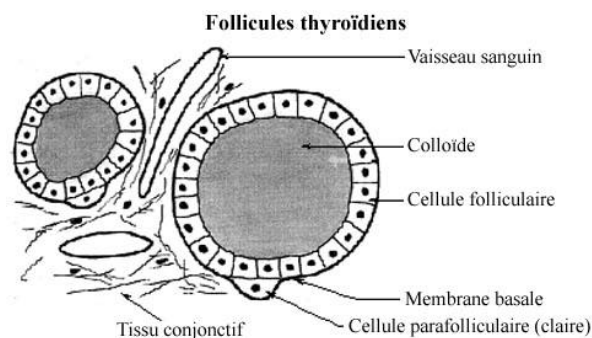


Figure 2 : Le follicule thyroïdien, unité fonctionnelle de la thyroïde

Source : <http://mapageweb.umontreal.ca/cabanat/bio2412/Chapitre18.html>

1.3 Physiologie thyroïdienne

1.3.1 Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes sont produites par les cellules folliculaires sous forme de tri-iodothyronine (T3) et tétra-iodothyronine ou thyroxine (T4). Ces deux hormones ont en commun une structure organique : la thyronine, dérivant de l'acide aminé tyrosine. Elles ne diffèrent que par le nombre et la position d'atomes d'iode.

1.3.1.1 Thyroïde et iode

L'iode est indispensable à la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.

Les besoins en iode sont de l'ordre de 100 à 150 $\mu\text{g/j}$ chez l'adulte, et *jusqu'à 300 $\mu\text{g/j}$ chez la femme enceinte*. C'est un oligoélément rare présent en faible quantité dans notre organisme, qu'on peut retrouver dans notre alimentation essentiellement dans les algues, mais aussi dans les poissons, crustacés, les sels de cuisine et les laitages.

Enfin, l'iode est 20 à 40 fois plus riche dans la thyroïde que dans le sang. (1)

1.3.1.2 Les différentes étapes

L'iode est capté dans la thyroïde selon un mécanisme actif sous forme d'ions iodure, qui vont subir une transformation par la thyroperoxydase (TPO). La thyroglobuline, qui est le précurseur des hormones thyroïdiennes, et l'iode sont libérés dans la matrice colloïdale.

L'association de résidus tyrosine (compris dans la thyroglobuline) avec l'iode aboutit à la formation de MIT (= mono-iodotyrosine ou T1) qui associe 1 atome d'iode avec des résidus tyrosine, et DIT (= di-iodotyrosine ou T2) qui associe 2 atomes d'iode avec des résidus tyrosine. Le couplage de 2 DIT forme la Thyroxine ou T4 (avec 4 atomes d'iode), et le couplage de MIT + DIT forme la Tri-iodothyronine ou T3 (avec 3 atomes d'iode).

Enfin, T3 et T4 entrent dans la cellule thyroïdienne et sont libérés dans le sang.

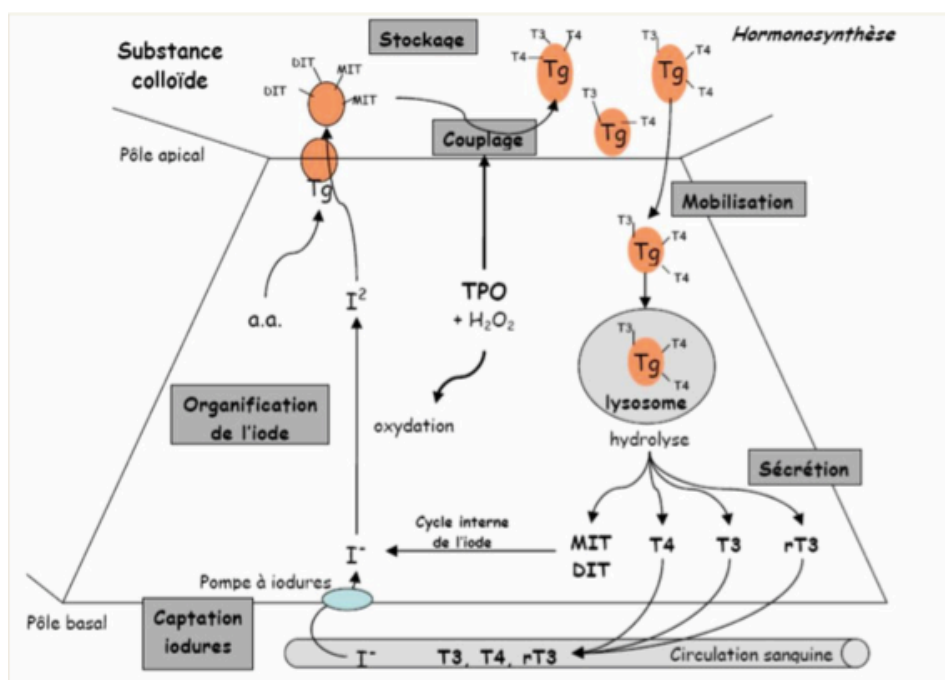


Figure 3 : Synthèse des hormones thyroïdiennes

(2)

1.3.1.3 Transport des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes T3 et T4 circulent dans le plasma surtout sous forme liées à des protéines. Ces protéines plasmatiques sont la Transthyrétine (TTR), l'albumine et la plus importante la *Thyroxin Binding Globulin* (TBG). Cette dernière, étant considérée comme la moins abondante parmi les 3, transporte cependant jusqu'à 75% de T3 et T4 chez l'Homme. Le taux de TBG peut être influencé par la grossesse ainsi que la prise d'oestrogènes ou certains opiacés, dans ce cas il sera augmenté, ou à l'inverse diminué lors d'un traitement par glucocorticoïdes ou androgènes.

Seule une faible partie circule donc librement dans le sang, les fractions libres de T3 et T4 ne représentant respectivement que 0,3% et 0,03% des hormones totales. En revanche, ces formes libres constituent les formes actives car elles seules sont capables de pénétrer dans la cellule, elles sont donc très importantes lors de l'exploration thyroïdienne.

Enfin, une faible partie des hormones thyroïdiennes peut être transportée par des lipoprotéines notamment les HDL (*High Density Lipoprotein*), mais leur contribution au transport dans les conditions physiologiques est négligeable. (3)

1.3.2 Effets multiples des hormones thyroïdiennes

Surnommée « le thermostat de notre organisme », la thyroïde est un organe essentiel pour notre régulation corporelle. En libérant des hormones thyroïdiennes dans le sang, elle permet de participer au bon développement de fonctions vitales, notamment au niveau : (1)

- Du métabolisme
- Du système cardiovasculaire
- Du système digestif
- Du système nerveux central
- De la température corporelle par la production de chaleur, en augmentant la consommation en oxygène de tous les organes
- Des hormones sexuelles
- De la croissance et du développement du corps chez l'enfant

3 cas de figures peuvent se présenter :

- ❖ Production suffisante d'hormones thyroïdiennes : état d'euthyroïdie, le corps fonctionne normalement
- ❖ Production insuffisante d'hormones thyroïdiennes : état d'hypothyroïdie, le corps fonctionne « au ralenti »
- ❖ Production excessive d'hormones thyroïdiennes : état d'hyperthyroïdie, le corps fonctionne « en accéléré »

L'état d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie correspondent à un dysfonctionnement de la thyroïde, appelé également dysthyroïdie.

1.3.2.1 Effets sur le métabolisme

Les hormones thyroïdiennes agissent au niveau du métabolisme protidique, lipidique et glucidique. En effet :

- Elles augmentent la synthèse des protéines

- Elles diminuent le « mauvais cholestérol » LDL (*Low Density Lipoprotein*) et le cholestérol total par augmentation de leur dégradation
- Elles augmentent la production hépatique de glucose ainsi que l'absorption intestinale des glucides et par conséquent sont hyperglycémiantes

1.3.2.2 Effets cardiovasculaires

A propos du système cardiovasculaire, les hormones thyroïdiennes entraînent une vasodilatation (récepteurs musculaires lisses), une augmentation de la fréquence et de la contractilité cardiaque, de même que la vitesse de conduction. Ces effets traduisent une accélération du pouls et une augmentation du débit cardiaque.

1.3.2.3 Effets sur le système nerveux

Dans le cas d'une hyperthyroïdie chez l'adulte, les symptômes se traduiront par une excitabilité, une irritabilité, une nervosité, des pleurs, une insomnie ainsi que des tremblements aux extrémités. Au contraire, le sujet hypothyroïdien éprouvera une apathie (incapacité d'être ému ou de réagir), un ralentissement psychomoteur ou encore de la somnolence par exemple.

A savoir que dès les périodes fœtales et néonatales, l'apport suffisant d'hormones thyroïdiennes est indispensable au bon fonctionnement du système nerveux central. En effet, ces hormones permettent une bonne myélinisation et connexion entre les neurones grâce à la formation de synapses qui permettent cette connexion. Un déficit hormonal lors de ces étapes peut être à l'origine d'un crétinisme chez l'enfant (retard mental important), pouvant conduire à une déficience mentale grave et définitive si un traitement substitutif n'est pas instauré rapidement.

1.3.2.4 Effets osseux

Pour finir, les hormones thyroïdiennes ont un rôle important au niveau de la maturation, de la croissance et du développement osseux. Chez l'adulte, l'hypothyroïdie n'a que peu d'effets cliniques réels, tandis qu'un excès d'hormones thyroïdiennes entraîne une diminution de la densité osseuse et une augmentation du risque fracturaire.

A noter qu'une hypothyroïdie chez l'enfant retarde la maturation osseuse et se manifeste par un ralentissement de la croissance, alors qu'une hyperthyroïdie l'accélère.

Notre sujet portant sur le Levothyrox, indiqué dans le traitement de l'hypothyroïdie, nous n'aborderons pas en détail l'hyperthyroïdie. La Figure 4 ci-après propose une brève comparaison des symptômes de l'hypothyroïdie et de l'hyperthyroïdie (liste non exhaustive).

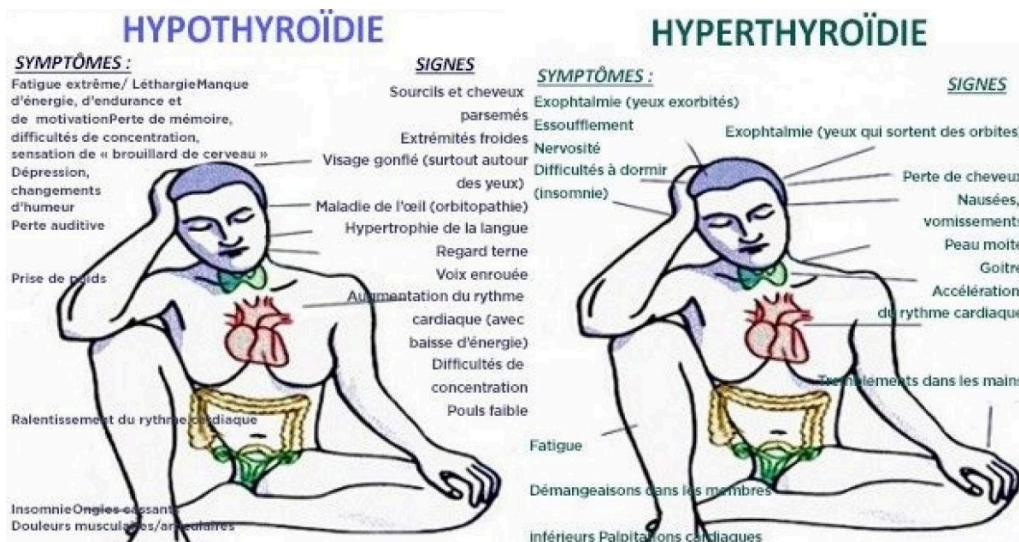


Figure 4 : Différences des symptômes et signes entre l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie

Source : <https://www.santepiusmag.com/quelles-differences-entre-lhypo-de-lhyperthyroidie-et-quels-sont-les-traitements-les-plus-adaptes/>

1.4 Régulation de l'hormonogénèse thyroïdienne

1.4.1 Axe hypothalamo-hypophysaire

Deux organes principaux assurent la régulation de la thyroïde : l'hypothalamus et l'hypophyse, qui sont reliés par un faisceau de fibres nerveuses appelé « tige pituitaire ».

- L'hypothalamus est une glande située dans la zone limbique du cerveau (zone des émotions). Considéré comme « le cerveau endocrinien de l'organisme », il va produire et libérer la TRH (*Thyrotropin Releasing Hormon* = somatotropine).
- L'hypophyse qui est une glande à peine plus grosse qu'une noisette, est située à la face inférieure du cerveau, en dessous de l'hypothalamus avec lequel elle est en étroite connexion. Stimulée par la TRH, elle va à son tour produire et libérer différentes hormones appelées stimulines, dont une qui va commander la fonction thyroïdienne : la TSH (*Thyrotropin Stimulating Hormon* = thyrostimuline).

Cette TSH, produite par les cellules thyrotropes de l'antéhypophyse, circule librement dans le plasma et sa demi-vie est d'environ une heure. Concernant son cycle nyctéméral, on observe une légère augmentation entre 1h et 4h du matin. (1)

C'est grâce à cette hormone que va avoir lieu, ou non, la production des hormones thyroïdiennes dans la circulation sanguine que sont T3 et T4 :

- ❖ T3, également appelée triodo-thyronine, produite pour 20% par la thyroïde et 80% par la conversion périphérique de T4 en T3. Elle va permettre de réguler le niveau d'activité du corps et des organes et donc d'agir sur les différents métabolismes vus précédemment.
- ❖ T4, également appelée tétraïodo-thyronine ou thyroxine, est exclusivement produite par la thyroïde. Considérée comme précurseur d'hormone, elle est inactive mais peut, en revanche, se transformer en T3 lors de son passage dans le foie principalement, grâce à une enzyme, la 5'-désiodase. C'est donc une réserve de T3.

La T3 est l'hormone majoritairement active en se liant au récepteur nucléaire, la T4 ne possédant qu'une activité hormonale minime.

1.4.2 Rétrocontrôle ou « feedback »

Le contrôle de cette sécrétion d'hormones implique un rétrocontrôle négatif par les hormones thyroïdiennes libres sur la sécrétion de TRH et TSH. (Figure 5)

Ainsi, lorsqu'il est détecté un taux insuffisant de T3 et T4, cela entraîne une réduction du contrôle négatif, qui aboutit à une production plus importante de TRH et TSH.

A l'inverse, lorsque les deux hormones T3 et T4 sont produites en trop grande quantité par la thyroïde, cela va freiner la libération de TRH et TSH et occasionner une quantité moindre de T3 et T4.

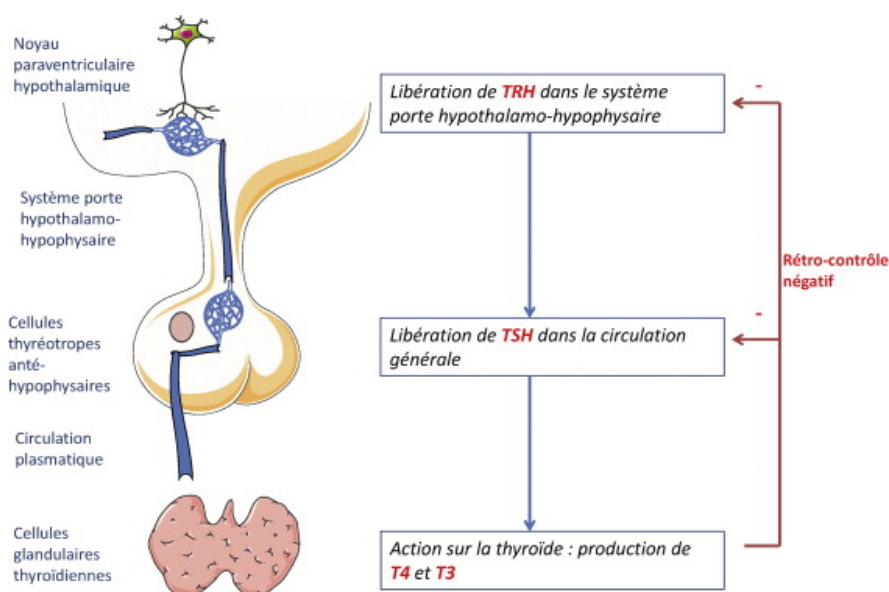


Figure 5 : Rétrocontrôle négatif de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Source : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297958915000259#kwd0005>

Autres facteurs :

Sur cet axe hypothalamo-hypophysaire, certains neurotransmetteurs et/ou d'autres facteurs peuvent venir compliquer la mécanique.

- Le cortisol, la dopamine, la somatostatine ainsi que la sérotonine diminuent la sécrétion de TSH, tandis que le taux est augmenté en présence d'oestrogènes.
- D'autres facteurs comme le froid et le jeûne sont capables d'interférer avec la synthèse d'hormones thyroïdiennes en agissant directement sur l'hypothalamus : le froid stimule la synthèse de TRH et donc la production d'hormones tandis que le jeûne a un effet inhibiteur sur la synthèse de TRH.

2 L'hypothyroïdie

2.1 Introduction

2.1.1 Définition de l'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie se définit par une production insuffisante d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde qui entraîne un ralentissement de la majorité des fonctions de l'organisme.

Responsable d'un hypométabolisme, elle constitue la plus fréquente des dysfonctions thyroïdiennes.

2.1.2 Les différents types

2.1.2.1 L'hypothyroïdie « primaire » = insuffisance thyroïdienne primitive

Egalement appelée hypothyroïdie « périphérique » ou encore « d'origine basse », elle est due à un mauvais fonctionnement de la glande thyroïde elle-même. Elle constitue la plus fréquente des hypothyroïdies (soit plus de 95%), et touche environ 1% des personnes âgées, *soit 0,4% de la population générale*. Ce type d'hypothyroïdie se retrouvera donc principalement chez les femmes après la ménopause, mais aussi lors de la grossesse et dans la période du post partum. Dans l'hypothyroïdie primaire, la TSH est systématiquement élevée (> 4 mUI/L), tandis que la T4 libre peut être normale ou basse :

- *T4 libre normale* : « hypothyroïdie fruste » (= infraclinique, la plus fréquente)
 - *TSH modérément élevée* : 4-10 mUI/L
 - *TSH sévèrement élevée* : > 10 mUI/L
- *T4 libre basse* : « hypothyroïdie patente » (= clinique)

2.1.2.2 L'hypothyroïdie « secondaire » = insuffisance thyroïdienne

Egalement appelée hypothyroïdie « centrale » ou encore « d'origine haute », elle est plus rare (moins de 5% des hypothyroïdies) et est liée à un problème au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Dans l'hypothyroïdie secondaire, la T4 libre est forcément basse, mais la TSH peut être quant à elle :

- *Basse ou normale* : témoigne d'une insuffisance hypophysaire
- *Légèrement élevée (mais inférieure à 10-12 mUI/L)* : témoigne d'une insuffisance hypothalamique, plus rare → TSH immunoréactive mais biologiquement inactive

2.1.3 Epidémiologie descriptive

L'hypothyroïdie, qui concerne environ 3 à 10% des Français, touche 3 fois plus de femmes que d'hommes et apparaît souvent vers l'âge de 60 ans. L'incidence augmente avec l'âge, notamment après la ménopause et atteint 14/1000 femmes par an après 75 ans. Il existe parfois un terrain familial avec diverses pathologies thyroïdiennes mais l'incidence peut dépendre de facteurs environnementaux comme la charge iodée ou la consommation d'aliments qui favorisent l'apparition d'un goitre. Longtemps asymptomatique, son installation est lente et insidieuse.

2.2 Manifestations cliniques et biologiques

2.2.1 Manifestations cliniques

La sémiologie va dépendre de l'ancienneté, la profondeur et l'origine de l'hypothyroïdie (centrale ou périphérique). Les signes cliniques de l'hypothyroïdie sont nombreux mais peu sensibles et peu spécifiques.

2.2.1.1 Forme typique

On peut retrouver 8 signes les plus fréquents dans l'hypothyroïdie : (1)

- **Asthénie** (fatigue générale) dans 99% des cas : persistante, surtout au réveil et moindre le soir. Souvent associée avec troubles de la mémoire et ralentissement intellectuel
- **Dépression** : mélancolie, avec éventuellement tendance suicidaire. Parfois dépression après l'accouchement (post-natale)
- **Frilosité** dans 90% des cas : sensation de froid aux extrémités (pieds, mains, nez). Parfois tendance à l'hypothermie avec doigts blancs et peau cyanosée
- **Sécheresse cutanée** rebelle

- **Crampes musculaires** : surtout dans les mollets la nuit, mais parfois au niveau des pieds et mains (crises de tétanie). Aussi fasciculations (contractions involontaires) des paupières aggravées par une carence en magnésium ou calcium
- **Douleurs** : articulations, tendons, muscles, céphalées, migraines ...
- **Œdème du visage** : gonflement des paupières et des lèvres le matin au réveil
- **Constipation** : surtout chez les femmes

Les manifestations cliniques, dues à la carence en hormones thyroïdiennes, peuvent être classées en deux catégories que sont les signes liés à l'infiltration cutanéomuqueuse et les signes liés à l'hypométabolisme. (1)

➤ **Signes liés à l'infiltration cutanéomuqueuse :**

L'infiltration cutanéomuqueuse ou myxoedème est définie par une infiltration de la peau, des tissus sous-cutanés et des muqueuses par une substance mucoïde, riche en polysaccharides acides. Cette infiltration se manifeste par un « faux œdème » ferme et ne prenant pas le godet. (Figure 6)

Cela va se traduire par plusieurs signes cliniques à différents niveaux :

- **Au niveau du visage** : épaissement de la peau du visage et du cou, visage lunaire (qui s'arrondit), lèvres gonflées avec parfois une cyanose, paupières bouffies, gonflement périorbitaire (infiltration de mucopolysaccharides)
- **Au niveau de la peau** : peau sèche (97% des cas), froide, squameuse, pâle ou jaunâtre (sauf lèvres et pommettes). Paume des mains et des pieds parfois orangée (baisse de transformation du carotène alimentaire en vitamine A). Enfin, diminution de la transpiration.
- **Au niveau des muqueuses** : macroglossie (grosse langue), ronflements, voix rauque et grave, hypoacousie (baisse de l'audition), élocution lente (90% des cas)
- **Au niveau des phanères** : cheveux secs et cassants tombant facilement, dépilation notamment axillaire, pubienne et de la queue des sourcils, ongles striés et fragiles.

On peut remarquer aussi chez ces personnes atteintes d'hypothyroïdie des jambes élargies « en poteau », les extrémités des mains et des pieds épaissies avec des doigts boudinés.



Figure 6 : Myxoedème avant et après traitement

Source : <http://dico-sciences-animales.cirad.fr/liste-mots.php?fiche=19240>

➤ **Signes liés à l'hypométabolisme :**

Le syndrome d'hypométabolisme se traduit par des signes généraux tels que la fatigue physique, psychique, intellectuelle et sexuelle.

Là encore, plusieurs signes cliniques à différents niveaux :

- **Signes neurologiques** : troubles de la mémoire (65% des cas) et concentration, dépression, migraine, irritabilité, nervosité, instabilité émotionnelle, insomnie, vertiges, impression de cerveau dans le brouillard, raisonnement lent
- **Signes musculaires** : ralentissement psychomoteur, arthralgie, myalgie, lombalgie, syndrome du canal carpien (6 cas sur 10), crampes et douleurs musculaires (75% des cas), fatigabilité musculaire, fourmillement des extrémités, articulations raides ou douloureuses, tendinites résistantes
A noter que l'amyotrophie est masquée par l'infiltration cutanéomuqueuse.
- **Signes cardiaques** : bradycardie (95% des cas), bruits du cœur assourdis, pouls lent, hypertension artérielle (parfois hypotension artérielle), palpitations, hypertrophie du cœur
- **Signes digestifs** : constipation liée au ralentissement du transit (60% des cas), digestion difficile, flatulences
- **Signes sexuels** : troubles des règles, infertilité, fausses couches spontanées, seins fibrokystiques, baisse de libido, galactorrhée rare (écoulement de lait par le mamelon en dehors de l'allaitement normal)
- **Signes infectieux** : faiblesse immunitaire, infections récurrentes, globules blancs en nombre réduit

On observe parfois une oligodipsie (diminution ou absence presque complète de la sensation de soif) et une hypocrinie (diminution de la sécrétion endocrine d'une ou plusieurs glandes). L'association du myxoedème avec l'hypométabolisme favorise l'apparition d'une prise de poids modérée sans obésité, contrastant avec une perte de l'appétit.

L'hypothyroïdie clinique (ou patente ou avérée) correspond à l'association des signes cliniques d'hypothyroïdie et une biologie perturbée (TSH augmentée, T4L basse).

L'hypothyroïdie infraclinique (ou fruste ou asymptomatique) correspond à des symptômes légers ou absents et une biologie perturbée (TSH augmentée, T4L normale).

Dans l'insuffisance thyroïdienne, les signes d'hypothyroïdie sont présents mais on ne note pas d'infiltration cutanéomuqueuse ni de goitre.

2.2.1.2 **Forme atypique**

La forme atypique correspond à une hypothyroïdie chronique sévère : (1)

- Formes cardiovasculaires : cardiomégalie, athéromatose coronarienne, insuffisance cardiaque
- Formes musculaires : crampes musculaires, myalgies, raideurs
- Formes neurologiques : paresthésies des extrémités la nuit ++, syndrome du canal carpien, troubles auditifs, vertiges
- Formes digestives : iléus paralytique et mégacolon
- Formes rhumatologiques : tendinites, crises articulaires aiguës
- Formes psychiatriques : troubles de l'humeur, pseudo-démence, manifestations psychotiques avec délire
- Formes gynécologiques : ménorragies, syndrome prémenstruel, infertilité, troubles de la sexualité (chez l'homme : troubles de la libido, impuissance, altération de la spermatogenèse)

2.2.1.3 **Coma myxoedémateux**

Rare de nos jours, le coma myxoedémateux est une complication vitale et survient en cas d'hypothyroïdie primaire profonde (TSH > 50 mUI/L) et ancienne, la plupart du temps à la suite d'un myxoedème non diagnostiqué de la femme âgée. Il apparaît volontiers en période hivernale et déclenché par une agression (infection, traumatisme, chirurgie, sédatifs ou anti-dépresseurs). Celui-ci se traduit par une bradycardie, une bradypnée, une hypotension, une hypothermie extrême, des crises convulsives et des réflexes ostéotendineux moindres.

Avec un pronostic sévère (50% de mortalité), ce « coma calme » représente un cas d'urgence et nécessite la mise en place d'un traitement rapidement. (4)(5)

2.2.2 Manifestations biologiques

A côté des signes cliniques souvent évocateurs, des anomalies au niveau sanguin peuvent être retrouvées chez de nombreux sujets hypothyroïdiens.

2.2.2.1 Anomalies hématologiques

Une anémie, de tout type, peut être associée à l'hypothyroïdie. Des troubles de la coagulation ainsi que des dysfonctionnements des facteurs de l'hémostase peuvent également être identifiés. Une persistance des anomalies hématologiques témoigne la plupart du temps de pathologie auto-immune.

2.2.2.2 Anomalies ioniques et métaboliques

- Hypercholestérolémie plutôt constante lors d'une hypothyroïdie patente, avec élévation des LDL, tandis que les HDL restent normaux ou augmentés. Parfois une hypertriglycéridémie due à une diminution de la dégradation des lipoprotéines.
- Enzymes musculaires : augmentation des CPK (Créatine PhosphoKinase) par infiltration des fibres musculaires, parfois une augmentation des LDH (Lactate DésHydrogénase) et ASAT (ASpartate AminoTransférase) ainsi que la myoglobine et créatinine.
- Hyponatrémie de dilution ainsi qu'une hyperuricémie surtout chez les hommes.
- Hypoglycémie surtout présente dans les formes centrales avec autres déficits anté-hypophysaires associés.
- Hyperprolactinémie notamment chez les jeunes femmes.

2.3 Etiologies

2.3.1 Hypothyroïdie primaire

2.3.1.1 Thyroïdites auto-immunes

Dans 50% des cas pour l'hypothyroïdie primaire, la cause est d'origine auto-immune où des auto-anticorps détruisent progressivement la glande thyroïde, ce qui provoque une diminution de production des hormones thyroïdiennes.

La thyroïdite d'Hashimoto (ou thyroïdite chronique lymphocytaire) est la plus fréquente et touche préférentiellement les femmes de plus de 40 ans mais aussi les enfants. Elle se caractérise par un goitre ferme de volume modéré, et une élévation d'anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO), *la thyroperoxydase étant une protéine nécessaire à la formation des hormones thyroïdiennes.*

Survenant sur un terrain génétique particulier, elle peut être déclenchée par un stress ou une infection virale et parfois associée à d'autres pathologies auto-immunes. La thyroïdite d'Hashimoto est définitive et nécessite généralement un traitement hormonal à vie.

La thyroïdite atrophique (ou myxoedème idiopathique) présente des mécanismes auto-immuns communs avec la thyroïdite d'Hashimoto et constitue souvent son évolution.

Elle se distingue de celle-ci par des anti-TPO moins élevés ou négatifs et l'absence de goitre (thyroïde normale ou petite). Par ailleurs, elle apparaît volontiers plus tardivement, après 50 ans et après la ménopause chez la femme. (6)

La thyroïdite du post-partum quant à elle, est présente dans 5 à 10% des grossesses mais souvent non diagnostiquée et peu symptomatique. Les anticorps antithyroïdiens sont retrouvés très fréquemment ainsi que la présence d'un petit goitre. Elle peut être précédée ou non d'une phase transitoire d'hyperthyroïdie, et est souvent résolutive dans l'année bien que parfois définitive. (6)

2.3.1.2 Thyroïdites non auto-immunes

La thyroïdite subaiguë de De Quervain (ou thyroïdite granulomateuse) résulte d'une inflammation du parenchyme thyroïdien qui occasionne de fortes douleurs cervicales. Elle se caractérise par une première phase d'hyperthyroïdie due à la destruction du follicule thyroïdien puis d'une hypothyroïdie peu symptomatique la plupart du temps transitoire. (6)

Les thyroïdites iatrogènes sont souvent « silencieuses » mais peuvent parfois être douloureuses. Il existe plusieurs causes iatrogènes : (6)

- Surcharge iodée : produits de contraste iodés mais surtout amiodarone (troubles cardiaques)
- Autres médicaments : lithium (troubles bipolaires, dépressions), cytokines (hépatites virales ++, sclérose en plaques ...), antithyroïdiens de synthèse
- Suite du traitement de maladies thyroïdiennes : iode radioactif, chirurgie (thyroïdectomie totale ou partielle)
- Radiothérapie cervicale anticancéreuse

2.3.1.3 Autres causes

D'autres causes, plus rares, peuvent être à l'origine d'une hypothyroïdie.

La carence sévère en iode est l'étiologie la plus fréquente dans les pays en voie de développement, devenue rare de nos jours dans les pays industrialisés du fait de l'apport en iode dans le sel de table. Comme nous l'avons vu précédemment, l'iode est indispensable à la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, de ce fait une alimentation pauvre en iode peut être à l'origine d'une hypothyroïdie. Existant dès la vie intra-utérine quand la mère est déjà carencée, elle engendre une grave insuffisance thyroïdienne associée à des troubles cognitifs majeurs et un goitre très volumineux (« crétinisme goitreux »). (6)

D'autre part, certains aliments « goitrigènes » comme le soja, l'arachide, la patate douce, les choux, les brocolis ou encore le manioc peuvent bloquer la fixation de l'iode dans la thyroïde ; par conséquent les personnes ayant une consommation excessive de ces aliments sont particulièrement exposées à l'hypothyroïdie.

L'hypothyroïdie congénitale est dépistée systématiquement en France à la naissance depuis 1975 et représente environ 1/3000 naissances. Elle est le plus souvent due à une malformation de la thyroïde pendant la grossesse mais peut être également la conséquence d'un traitement hyperthyroïdien chez la femme enceinte. En l'absence d'un traitement et avant l'arrivée du dépistage, elle était responsable d'un grave retard mental et un retard de croissance chez l'enfant, les signes cliniques aujourd'hui étant devenus rares.

Enfin, **certaines maladies** comme l'amylose, la sarcoïdose, l'hémochromatose, la tuberculose, la thyroïdite de Riedel ; de même que de rares déficits enzymatiques héréditaires sont susceptibles de générer une hypothyroïdie.

2.3.2 Hypothyroïdie secondaire

L'hypothyroïdie secondaire survient lorsque l'hypothalamus ne sécrète pas une quantité suffisante de TRH ou l'hypophyse ne sécrète pas une quantité suffisante de TSH. Parfois, lorsqu'elle est consécutive à une atteinte de l'hypothalamus (défaut de sécrétion de TRH), elle est appelée hypothyroïdie tertiaire. Beaucoup plus rare que l'hypothyroïdie primaire, l'insuffisance thyroïdienne peut avoir plusieurs origines :

- Le plus souvent, un adénome bénin de l'hypophyse qui comprime la région hypothalamo-hypophysaire mais aussi un craniopharyngiome, méningiome ...
- Des séquelles post-chirurgie ou post-radiothérapie de tumeurs hypothalamo-hypophysaires
- Des antécédents de méningite, traumatisme crânien, nécrose hypophysaire du post-partum, hémorragie méningée, hypophysite auto-immune
- La génétique (rare)

2.3.3 Inefficacité du rôle des hormones thyroïdiennes

Dans son livre intitulé « *En finir avec l'hypothyroïdie* » (1), le Docteur Benoit Claeys, médecin généraliste à Waterloo en Belgique et soignant depuis plus de 10 ans des personnes atteintes d'hypothyroïdie, dénonce des insuffisances thyroïdiennes souvent non diagnostiquées et mal prises en charge lorsqu'elles le sont. A propos des étiologies de l'hypothyroïdie, il évoque 3 autres causes propres aux hormones thyroïdiennes, moins citées dans la littérature.

2.3.3.1 Mauvaise transformation de la T4 en T3

Rappelons que 20% de la T3 provient de la thyroïde et 80% de la conversion de la T4 en T3. La T3 étant la seule hormone active, lorsque la transformation de T4 en T3 ne se fait pas ou pas correctement, cela aboutit à un manque de T3 qui fait naître une hypothyroïdie.

2.3.3.2 Transformation de la T4 en R-T3

Pour que la T3 soit active, il faut qu'elle subisse une transformation à partir de T4 (suppression d'un atome d'iode). Or, il existe 2 cas de figure lors de la transformation de la T4 en T3 :

- Transformation grâce à la 5'-désiodase → T3 active = T3 ou L-T3
- Transformation grâce à la 5-désiodase → T3 inactive = R-T3 (reverse T3) → manque de T3 → hypothyroïdie

La T3 et la R-T3 ont exactement la même formule chimique, mais une structure dans l'espace différente, ce qui conduit à des effets biologiques complètement différents.

Qu'il s'agisse d'une absence de transformation de T4 en T3 ou d'une transformation de T4 en R-T3, les facteurs sont multiples : on peut citer comme exemple l'âge, le stress, l'obésité, un mauvais fonctionnement du foie et des reins, l'iode en excès, certains médicaments et toxiques, les oestrogènes, un déficit en minéraux et vitamines, un jeûne ou régime hyperprotéiné, un excès de caféine, alcool, tabac ...

2.3.3.3 Mauvaise pénétration de l'hormone dans la cellule

Pour entrer dans la cellule et accomplir son rôle, la T3 a besoin de cortisone et vitamine D. S'il manque l'un ou l'autre, la pénétration ne se fait pas correctement, c'est ce que l'on appelle « une résistance périphérique aux hormones thyroïdiennes ». Cette résistance peut être liée au stress, à l'obésité, au diabète, à la dépression, à l'anxiété ou aux infections chroniques.

2.4 Diagnostic et recommandations

Le diagnostic de l'hypothyroïdie est généralement établi par le médecin généraliste en collaboration avec des spécialistes (endocrinologue, radiologue). Une hypothyroïdie est suspectée d'après les symptômes et l'examen clinique du patient, accompagnée d'une palpation de la thyroïde. Le médecin peut alors vérifier la présence d'une grosseur anormale à la face antérieure du cou qui manifeste un goitre, *bien que celui-ci ne soit pas présent dans toutes les formes d'hypothyroïdie.*

Pour confirmer le diagnostic, des examens sanguins sont prescrits : (7)

- Mesure de la TSH en 1^{ère} intention, non recommandée selon la Haute Autorité de Santé (HAS) dans la population générale s'il n'y a pas de signes cliniques évocateurs de dysthyroïdie
- Si le taux de TSH est anormal (> 4 mUI/L), il doit être recontrôlé au bout d'un mois et on mesurera en 2^e intention le taux de T4 libre. En fonction des résultats, 3 types d'hypothyroïdie peuvent se présenter, lesquelles nous avons vu précédemment : l'hypothyroïdie secondaire, l'hypothyroïdie primaire patente et l'hypothyroïdie primaire fruste.

L'hypothyroïdie primaire patente ainsi que l'hypothyroïdie secondaire nécessitent d'emblée une prise en charge médicamenteuse à base de levothyroxine.

A propos de l'hypothyroïdie primaire fruste, des recommandations de prise en charge ont été émises par la HAS en 2007 : (8)

« En dehors de la grossesse, il est recommandé de distinguer trois situations :

- risque élevé de conversion en hypothyroïdie patente (TSH > 10 mUI/L et/ou présence d'anti-TPO) : le traitement est recommandé ;
- risque faible de conversion en hypothyroïdie patente (TSH < 10 mUI/L et absence d'anticorps anti-TPO) : il est recommandé de surveiller la TSH à 6 mois puis tous les ans ;
- risque intermédiaire de conversion en hypothyroïdie patente (TSH < 10 mUI/L mais présence d'anticorps anti-TPO, présence de signes cliniques d'hypothyroïdie, présence d'une hypercholestérolémie) : l'instauration d'un traitement peut se discuter (accord professionnel). »

Les besoins en hormones sont inférieurs et se situent entre 25 et 75mcg/j.

« Dans le cas de la grossesse, bien que l'intérêt d'un traitement thyroïdique au cours de la grossesse ne soit pas formellement établi, il peut se justifier dès lors que la TSH est > 4 mUI/L. Son objectif est de maintenir la TSH dans la limite basse de l'intervalle de confiance (< 2,5 mUI/L) (grade B). »

Note : La négativité des anti-TPO n'élimine pas forcément le diagnostic d'hypothyroïdie : dans ce cas, un taux positif d'anticorps anti-thyroglobuline, autre protéine spécifique à la thyroïde, aide à poser le diagnostic.

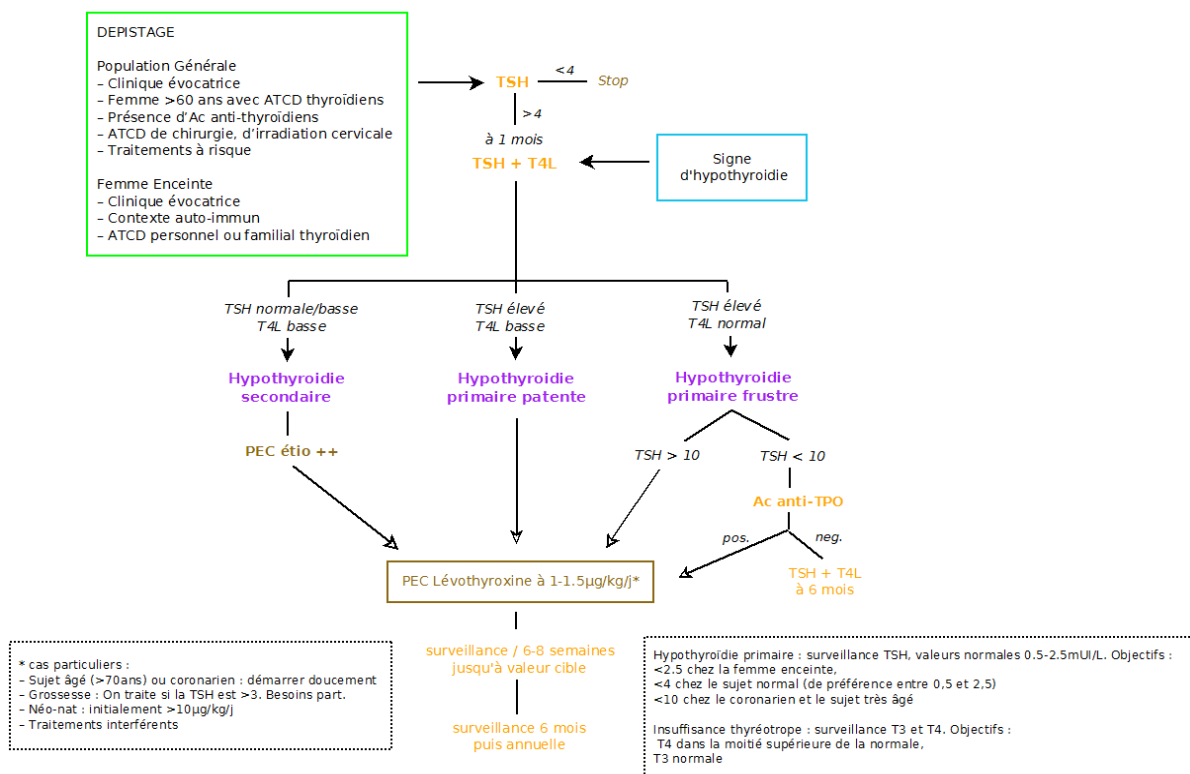


Figure 7 : Diagnostic et recommandations de l'hypothyroïdie

Source : <https://www.medg.fr/hypothyroïdie-od/2/>

Examens complémentaires :

Egalement en 2^e intention et à visée étiologique, une échographie du cou peut être réalisée pour apprécier la taille et la structure globale de la thyroïde qui peut être normale, atrophique ou hypertrophique (goitre). L'examen peut révéler la présence de nodules, parfois suspects (dur, irrégulier ou augmentant rapidement de volume) pour lesquels une scintigraphie pourra être envisagée.

La scintigraphie, surtout utile dans les hypothyroïdies congénitales, ne doit pas être systématiquement demandée. Cette dernière n'est pas un acte anodin puisqu'elle consiste à injecter par voie intra-veineuse de l'iode 131 dans le but d'explorer le fonctionnement des cellules de la thyroïde (non sans risque pour le patient !).

D'autres examens sont parfois nécessaires, comme l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) cérébrale si une cause hypophysaire (par exemple un adénome) est suspectée, ou un ECG (Electrocardiogramme) / écho doppler pour évaluer le retentissement de l'hypothyroïdie sur les organes.

La HAS ne préconise pas un dosage de T3 libre dans le diagnostic initial de l'hypothyroïdie, mais seulement de la TSH et T4L. Son intérêt n'est pas démontré ni pour le diagnostic ni pour la surveillance.

2.5 Traitement

La prise en charge médicamenteuse de l'hypothyroïdie consiste à corriger les symptômes et prévenir les complications. Pour cela, un traitement substitutif à base d'hormones thyroïdiennes est instauré dans le but de compenser la maladie et retrouver progressivement un taux sanguin normal de TSH. Ces hormones thyroïdiennes de synthèse agissent comme les hormones naturelles via des récepteurs nucléaires et ont les mêmes effets.

Il existe diverses préparations d'hormones thyroïdiennes, à savoir les hormones de synthèse T3 et T4 seules et l'association des deux.

2.5.1 La T4 synthétique = levothyroxine

2.5.1.1 La molécule

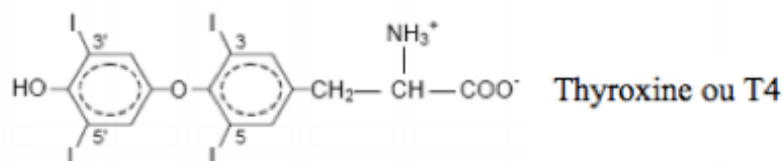


Figure 8 : Structure de la thyroxine ou T4

Autres noms : L-thyroxine et 3,5,3',5'-tetraïdo-L-thyronine

Formule brute : C₁₅H₁₁I₄NO₄

Propriétés pharmacologiques : (9)

Forme naturelle chimique L (lévogyre) plus active que la forme D (dextrogyre) → L-thyroxine

Biotransformation et élimination : Demi-vie = 6 à 7 jours (9 à 10 jours dans le cas du coma myxoedémateux)

Pour rappel, la demi-vie correspond au temps nécessaire pour que la moitié de la dose ingérée disparaisse.

La levothyroxine est dégradée de manière identique à l'hormone endogène. Il se produit une désiodation et une transformation en triiodothyronine puis en diiodothyronine et monoiodothyronine. Une glycuconjugaion et sulfoconjugaion essentiellement hépatiques, interviennent à diverses étapes. L'excrétion des métabolites se fait par la bile, les fèces ou par voie rénale.

Distribution : $\frac{3}{4}$ sont liés à la TBG, le reste à la TBPA (*Transport Binding Protein Albumin*) (= TTR) et à l'albumine. Forme non liée = active. Passage de la barrière placentaire très faible. Proportion significative excrétée dans le lait maternel.

2.5.1.2 Mise en place du traitement

Indications :

- Hypothyroïdies d'origine haute ou basse, complètes ou incomplètes
- Circonstances où l'on désire freiner la TSH

Médicament particulier :

La levothyroxine est une molécule dite « à marge thérapeutique étroite », c'est à dire que la différence entre la dose minimale efficace et la dose toxique est faible.

Ainsi, une différence de quelques microgrammes en plus ou en moins peut perturber de façon importante le bien-être du patient et provoquer des effets indésirables, voire des effets indésirables très graves dans certains cas.

Posologie et mode d'administration :

Les doses administrées varient suivant le degré d'hypothyroïdie, l'âge du patient et la tolérance individuelle. Etant donné qu'on ne guérit pas de l'hypothyroïdie, une fois le traitement instauré celui-ci est généralement pris à vie. La levothyroxine est la plus utilisée car sa longue demi-vie lui permet une seule prise quotidienne, le matin à jeun au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner pour une meilleure biodisponibilité puisque son absorption digestive est d'environ 80% et modifiée par l'alimentation.

Adulte :

En général, la posologie est progressive en commençant à 25 µg/jour, pour ensuite être augmentée par paliers de 25 µg/jour tous les 7 à 15 jours.

En général, une hormonothérapie substitutive requiert 100 à 150 µg/jour en une seule prise.

Tableau I : Indications et posologie de l'adulte pour la T4

(9)

Indication	Posologie
Traitement substitutif	1,7 µg/kg/jour en moyenne
Traitement freinateur	2,1 à 2,5 µg/kg/jour en moyenne
Hypothyroïdies aiguës post-chirurgicales en l'absence de pathologie cardiaque sous-jacente	- Substitution simple : initiation d'emblée à 1 µg/kg/j - A visée freinatrice : 2 µg/kg/j
En association aux antithyroïdiens de synthèse dans le traitement de la maladie de Basedow	25 à 125 µg

Enfant :

Tableau II : Indications et posologie de l'enfant pour la T4

(9)

Indication	Posologie
Dose d'entretien en général	100 à 150 µg/m ² de surface corporelle par jour
Nourrisson et nouveau-né avec hypothyroïdie congénitale	Dose initiale : 10 à 15 µg/kg de poids corporel par jour pendant 3 mois, puis ajustement de la dose par la suite
Hypothyroïdie acquise	12,5 à 50 µg/jour, puis augmentation progressive toutes les 2 à 4 semaines

Découverte en 1926, la levothyroxine représente le traitement thyroïdien le plus prescrit au monde et existe sous différentes formes.

2.5.1.3 Les différentes spécialités

LEVOTHYROX® comprimé sécable, ancienne formule



Figure 9 : Conditionnement secondaire de Levothyrox® ancienne formule

Chef de file sur le marché français, prescrit en 1^{ère} intention !

Présentation : boîte de 30 ou 90, laboratoire MERCK, uniquement sur ordonnance en pharmacie, Liste II, remboursement à 65% par la Sécurité Sociale.

Dosages : 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg

Dates d'AMM initiales :

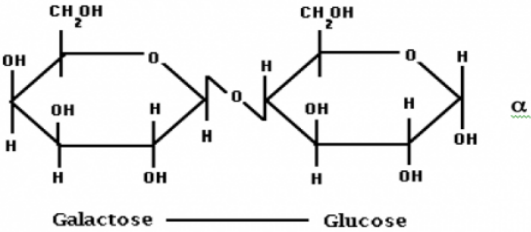
- LEVOTHYROX 50 µg : 02/06/1980
- LEVOTHYROX 100 µg : 08/02/1982
- LEVOTHYROX 25, 75 et 150 µg : 26/01/1988
- LEVOTHYROX 125, 175 et 200 µg : 09/02/1999

Déclaration de commercialisation : 02/05/2000 pour les AMM les plus récentes

Composition :

- *Principe actif :* Levothyroxine sodique
- *Excipients :* **Lactose monohydraté**, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium

Tableau III : Caractéristiques du lactose

<p>Structure</p>	 <p>Diholoside ou disaccharide = Composé de deux oses : glucose et galactose, reliés entre eux par une liaison osidique</p> <p>Nom officiel : β-D-galactopyranosyl; (1\rightarrow4)β-D-glucopyranose Peut être symbolisé par : Gal β(1\rightarrow4) Glc</p>
<p>Propriétés chimiques</p>	<p>Formule brute : C₁₂H₂₂O₁₁</p> <p>Masse molaire : 342,2965 g/mol</p> <p>Contient une fonction hémiacétal \rightarrow sucre réducteur</p>
<p>Propriétés physiques</p>	<p>Poudre cristalline blanche, saveur légèrement sucrée</p> <p>Soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool</p>
<p>Propriétés galéniques</p>	<p>Surtout employé comme diluant \rightarrow cas pour le LEVOTHYROX</p> <p>Utilisation dans la préparation des poudres titrées</p> <p>Préparation des gélules, comprimés, granules et poudres antibiotiques</p>
<p>Avantages / Inconvénients</p>	<p><u>Avantages</u> : Bonne conservation (peu de fermentation)</p> <p>Peu hygroscopique (tendance à absorber l'humidité de l'air)</p> <p><u>Inconvénients</u> : Pouvoir sucrant faible (0,16) mais incidence possible sur la glycémie (diabétiques)</p>
<p>Bienfaits</p>	<p>Sucre principal du lait et des produits laitiers</p> <p>Glucide \rightarrow intérêt nutritionnel et énergétique</p> <p>Apporte protéines, calcium et phosphore</p> <p>Rôle dans l'absorption du cuivre et du zinc</p>
<p>Précautions</p>	<p>Excipient à effet notoire ! (= qui entraîne des intolérances individuelles \rightarrow précautions d'emploi)</p> <p><u>Intolérance au lactose</u> : lié à un manque ou une absence totale de lactase (enzyme permettant de digérer correctement le lactose)</p> <p>\rightarrow signes essentiellement au niveau digestif</p> <p>\rightarrow 30 à 50% des adultes en France concernés</p>

L-THYROXINE SERB® 150 µg/ml solution buvable en gouttes



Figure 10 : Conditionnement primaire et secondaire de L-thyroxine gouttes

Beaucoup plus rare ! Le comptage de gouttes et la conservation au réfrigérateur peuvent être un frein pour le patient.

Présentation : laboratoire SERB, uniquement sur ordonnance en pharmacie, Liste II, remboursement à 65% par la Sécurité Sociale.

Réservée principalement aux personnes avec des troubles de la déglutition ainsi qu'aux enfants de moins de 8 ans.

1 flacon de 15 ml = 450 gouttes

1 goutte = 5 µg de L-Thyroxine

Date d'AMM : 1^{ère} autorisation → 08/02/1982

Déclaration de commercialisation : 11/02/2008

Composition :

- *Principe actif :* Levothyroxine sodique = 150 µg pour 1 ml de solution buvable
- *Excipients :* Alcool éthylique à 95 pour cent v/v, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, propylène glycol

Précautions : Du fait de la présence d'alcool, l'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

L-THYROXINE SERB® 0,2 mg/ml solution injectable



Figure 11 : Conditionnement primaire et secondaire de L-thyroxine solution injectable

Présentation : laboratoire SERB, Liste II

Réservée au milieu hospitalier et destinée à la réanimation parentérale, le coma myxoedémateux ainsi qu'aux personnes ne pouvant pas déglutir.

Date d'AMM : 08/02/1982

Déclaration de commercialisation : 03/12/2007

Composition :

- *Principe actif :* Levothyroxine sodique = 0,2 mg pour 1 ml (1 ampoule), boîte de 6 ampoules
- *Excipients :* Hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables

Posologie particulière pour la forme injectable :

L'administration quotidienne de levothyroxine injectable sera poursuivie jusqu'à ce que le patient tolère une dose orale et soit stable cliniquement. Dans l'indication du coma myxoedémateux chez l'adulte, une dose de charge le premier jour de 500 µg en perfusion intra-veineuse lente dans 250 ml de sérum physiologique est recommandée, puis un traitement d'entretien à 100 µg/jour en moyenne. (10)

2.5.2 La T3 synthétique = liothyronine

2.5.2.1 La molécule

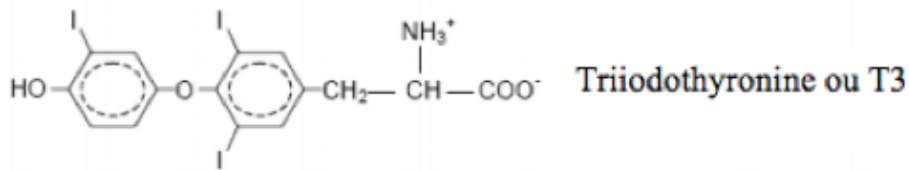


Figure 12 : Structure de la Triiodothyronine ou T3

Autre nom : Triiodothyronine

Formule brute : C₁₅H₁₂I₃NO₄

Propriétés pharmacologiques :

Forme : naturelle chimique L (lévogyre) → LT3

Demi-vie = 1 jour

T3 a un temps de latence plus court et une plus grande intensité d'action que la T4. Son absorption digestive est quasiment complète (95%) en 4 heures. Sa faible liaison aux protéines de transport lui confère un volume de distribution 4 fois plus élevé que celui de la T4 et son passage placentaire est faible (2 à 10%). Les effets pharmacologiques apparaissent en quelques heures et sont au maximum au 2^e / 3^e jour de traitement. (11)

2.5.2.2 La spécialité

CYNOMEL® 0,025 mg comprimé sécable



Figure 13 : Conditionnement secondaire de Cynomel®

Présentation : boîte de 30, laboratoire SANOFI, uniquement sur ordonnance en pharmacie, Liste II, remboursement à 65% par la Sécurité Sociale.

Date d'AMM : 16/12/1997

Déclaration de commercialisation : 19/01/1961

Composition :

- *Principe actif* : Liothyronine sodique
- *Excipients* : Sulfate de calcium dihydraté, gélatine, saccharose, amidon de blé, acide stéarique, talc

Indications :

- Traitement substitutif des hypothyroïdies dans le cas où un effet rapide ou transitoire est souhaité :
 - o Hypothyroïdie menaçant le pronostic vital,
 - o Traitement substitutif de courte durée avant administration d'iode 131 chez des patients habituellement traités par la lévothyroxine.
- Traitement d'appoint pour le freinage de la sécrétion de TSH dans certains cancers TSH dépendants, certains goitres simples et certains nodules.
- Traitement d'appoint dans le traitement des résistances périphériques aux hormones thyroïdiennes.

Posologie et mode d'administration :

Adulte : Augmentation progressive et avec prudence en commençant par ¼ de comprimé ou ½ comprimé par jour puis augmenter par paliers par semaine jusqu'à euthyroïdie clinique et biologique. La dose de substitution optimale varie d'un individu à l'autre et est de 75 µg/jour à répartir en 2 ou 3 prises (3 comprimés).

Enfant : Le traitement, réservé à l'enfant de plus de 6 ans en raison de la forme comprimé, nécessite une adaptation de posologie en fonction des résultats des dosages hormonaux.
(11)

La liothyronine, utile dans certaines circonstances, ne doit pas être utilisée seule en traitement substitutif à long terme en raison de sa courte demi-vie (24h). En effet, de par son action biologique intense et rapide, elle expose à un risque de surdosage plus important et une instabilité des taux plasmatiques. Par ailleurs, le traitement par T3 seule qui nécessite une administration en 2 à 3 prises quotidiennes peut représenter une contrainte pour le patient et une diminution de l'observance.

2.5.3 Association de L-T4 et L-T3

EUTHYRAL® comprimé sécable



Figure 14 : Conditionnement secondaire de Euthyral®

Présentation : boîte de 50, laboratoire MERCK, uniquement sur ordonnance en pharmacie, Liste II, remboursement à 15% par la Sécurité Sociale.

Non indiqué dans le traitement des cancers différenciés de la thyroïde.

Date d'AMM : 18/11/1997

Déclaration de commercialisation : 10/07/2006

Composition :

- *Principes actifs :* Lévothyroxine sodique 100 µg + Liothyronine 20 µg
- *Excipients :* Lactose monohydraté, gélatine, croscarmellose sodique, amidon de maïs, stéarate de magnésium

Indications :

- Hypothyroïdies d'origine haute ou basse, complètes ou incomplètes
- Circonstances où l'on désire freiner la TSH

Posologie et mode d'administration :

Adulte : Augmentation progressive et avec prudence en commençant par 1/2 comprimé par jour si Euthyral est prescrit en relais de traitement par T4 seule à 50 µg/j ou plus, sinon initiation à 1/4 de comprimé par jour.

Par la suite, augmentation par paliers par semaine jusqu'à euthyroïdie clinique et biologique, avec une dose de substitution optimale variable d'un sujet à l'autre.

Enfant : Le traitement, réservé à l'enfant de plus de 6 ans en raison de la forme comprimé, nécessite une adaptation de posologie en fonction des résultats des dosages hormonaux.

Euthyral nécessite une seule prise quotidienne le matin à jeun au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner. (12)

Selon le Docteur Benoit Claeys, EUTHYRAL® peut être un avantage pour trois catégories de patients :

- Les patients ayant subi une ablation de la thyroïde (plus du tout de T3 ni de T4)
- Les patients avec une T4 normale mais une T3 diminuée
- Les femmes sous pilule contraceptive et femmes ménopausées sous THS (traitement hormonal substitutif) (oestrogènes → mauvaise transformation de T4 en T3)

Cependant, la T3 qui possède une activité hormonale 3 fois plus forte que la T4, requiert une plus grande vigilance due au risque de surdosage ainsi qu'une surveillance régulière.

2.5.4 Surveillance du traitement pour T3 et T4

Contre-indications :

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, hyperthyroïdie non contrôlée. La liothyronine est contre-indiquée chez les personnes présentant une allergie au blé autre que la maladie coeliaque (amidon de blé dans la formule).

Déconseillés : Cardiopathies décompensées, angor rebelle aux traitements anti-angoreux, troubles du rythme cardiaque, insuffisance coronarienne, régime hypocalorique, en association avec un antithyroïdien de synthèse au cours de la grossesse

Effets indésirables :

- Aggravation de toute cardiopathie (troubles du rythme, angor, insuffisance cardiaque)
→ association nécessaire avec un bêta-bloquant dans ce cas
- Risque d'insuffisance surrénale aigue dans les insuffisances thyroïdiennes sévères ou d'origine centrale → à prévenir avec l'hydrocortisone
- Possibilité d'hypercalciurie chez l'enfant
- Réaction d'hypersensibilité avec le plus souvent urticaire, prurit, angio-œdème, dyspnée, érythème.

- Signes de surdosage = thyrotoxicose → insomnie, irritabilité, céphalées, tachycardie, élévation de température, sueurs, amaigrissement, diarrhée nécessitent un arrêt temporaire du traitement

Précautions d'emploi :

L'obésité sans hypothyroïdie n'est pas une indication d'hormone thyroïdienne par elle-même.

Des précautions sont à prendre chez le sujet qui présente un risque ou des antécédents de maladies cardiaques, les hormones thyroïdiennes augmentant le travail du cœur et les besoins en oxygène de celui-ci. Pour ce type de patient et pour les sujets âgés (> 70 ans), le médecin mettra en place initialement des doses plus faibles avec des paliers plus progressifs; ainsi qu'un suivi sur le plan cardiaque tout au long du traitement.

La liothyronine est déconseillée en cas d'intolérance au saccharose.

L'utilisation de levothyroxine doit impérativement être poursuivie pendant la grossesse (liothyronine contre-indiquée), avec une surveillance renforcée clinique et biologique notamment la 1^{ère} moitié de la grossesse avec un bilan thyroïdien du nouveau-né. L'allaitement est possible.

Interactions médicamenteuses :

- Soja et pamplemousse → diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes
- AVK (potentialisation des AVK), oestrogènes de substitution (augmentation TSH) → à utiliser avec précaution
- Résines échangeuses d'ions, orlistat, agents topiques gastro-intestinaux, adsorbants, sucralfate, sels de fer/calcium, anti-acides → diminution de l'absorption donc espacer d'au moins 2h les prises de ces médicaments avec les hormones thyroïdiennes
- Inducteurs enzymatiques (phénytoïne, rifampicine, carbamazépine), antipaludéens de synthèse (chloroquine, proguanil), imatinib et sumatinib, inhibiteurs de protéase boostés par ritonavir → augmentation du métabolisme de T3 et T4 → risque de sous-dosage
- Amiodarone → surcharge iodée

Mise en garde :

Les effets réels attendus du traitement ne sont perceptibles qu'au bout de 15 jours voire 1 mois, tout comme les signes d'une éventuelle intolérance. La posologie est à adapter selon les résultats de la TSH, après environ 6 à 8 semaines de prise à posologie constante.

Un dosage de T4 libre supplémentaire est nécessaire pour les traitements à visée freinatrice chez les patients atteints d'un cancer de la thyroïde, mais il peut être aussi approprié dans d'autres cas (suspicion de non-observance du traitement, prescription d'amiodarone ou hypothyroïdie instable inexplicée).

La surveillance des patients sera tournée sur la clinique avec recherche des signes de surdosage et des tests biologiques. A l'équilibre, si l'état clinique est stable, un dosage une à deux fois par an est suffisant.

Cas particulier pour les patients atteints d'hypothyroïdie centrale : le dosage de la TSH est non contributif et devra être remplacé par le dosage de la T4 libre.

Conseils :

- Si prise de fer en plus, prendre Levothyrox le matin et le fer le soir (car le fer diminue l'absorption des hormones thyroïdiennes)
- Alimentation saine et variée avec une quantité suffisante mais non excessive d'iode (sel iodé, poissons ou fruits de mer), sélénium et zinc
- Supplémentation en cortisone et vitamine D si besoin
- Eviter le tabac car les thiocyanates (dans la fumée de cigarette) perturbent l'action de l'iode
- Eviter la caféine car augmentation du rythme cardiaque et risque de surdosage

Partie 2 : « La crise du Levothyrox »

1 L'origine du changement de formule

1.1 Epidémiologie

Le Levothyrox est l'un des médicaments les plus prescrits en France, puisqu'il concerne environ 3 millions de patients, et est numéro un en terme de prescription aux Etats-Unis.

Par le fait, la levothyroxine était en 2012 la 6^e substance active la plus vendue en ville d'après un rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) en Octobre 2013 (13). Selon ce même rapport, on a constaté au cours des 20 dernières années une forte augmentation des ventes de cette molécule puisqu'on est passé de 4 millions de boîtes en 1990 à environ 34 millions en 2012, avec une stabilisation depuis 2011. (Figure 15)

Enfin, ce rapport souligne une tendance au vieillissement de la population utilisatrice de levothyroxine, avec une proportion d'utilisateurs âgés de 65 ans et plus qui a régulièrement augmentée, passant de 36,4% en 2006 à 42,2% en 2012.

Pour finir, le Levothyrox est pris à 85% par des femmes, expliqué très probablement par le rôle des hormones féminines qui interfèrent avec les hormones thyroïdiennes.

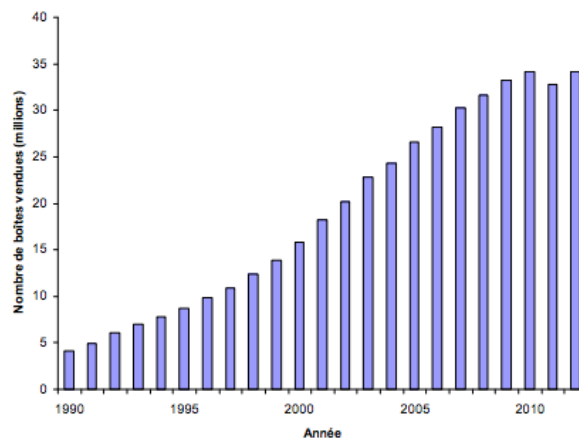


Figure 15 : Evolution des ventes de levothyroxine en France

(13)

1.2 Dépôt de brevet

Le Levothyrox est fabriqué par le laboratoire Merck, entreprise allemande, dont le siège est à Darmstadt en Allemagne et à Lyon en France.

Merck représente le premier producteur au monde d'hormones thyroïdiennes (dont notre Levothyrox® français), avant GSK, entreprise britannique, qui se place en 2^e position.

Il s'agit de la plus ancienne entreprise pharmaceutique et chimique au monde, qui se placerait au 3^e rang des plus grandes entreprises pharmaceutiques mondiales en 2015 en terme de chiffres d'affaires.

Le Levothyrox est présent depuis bien longtemps sur le marché puisque sa première autorisation de mise sur le marché (AMM) remonte à 1980 pour le dosage en 50 µg. (14)

DATES D'AMM initiales

- Levothyrox 50 µg : 02/06/1980
- Levothyrox 100 µg : 08/02/1982
- Levothyrox 25, 75 et 150 µg : 26/01/1988
- Levothyrox 125, 175 et 200 µg : 09/02/1999

Le premier brevet du Levothyrox a été déposé par Merck le 05/05/1999.

Lorsqu'un laboratoire identifie un principe actif prometteur, il dépose un brevet dans le but de protéger l'exploitation commerciale de sa découverte durant 20 ans, période qui en réalité, est souvent beaucoup plus courte. En effet, les 20 ans du brevet couvrent également la période des études réalisées chez l'homme et l'animal qui permet au médicament d'obtenir l'AMM et qui dure en moyenne 10 ans. Afin de compenser cette période, le médicament peut bénéficier d'un certificat complémentaire de protection (CCP) qui permet d'assurer une protection supplémentaire de 5 ans. En pratique donc, le médicament est protégé commercialement pour 15 ans en moyenne, à compter de la première AMM délivrée dans l'Union Européenne. Une fois cette période passée, la molécule « tombe dans le domaine public », où le médicament original peut être copié et donner lieu à un générique. (15)

1.3 Arrivée des génériques

En 2009, deux génériques sous le nom de « Levothyroxine » arrivent sur le marché, un fabriqué par BIOGARAN (filiale générique du laboratoire SERVIER) et l'autre par RATIOPHARM (branche du génériqueur israélien TEVA), qui font perdre à Merck son monopole.



Figure 16 : Conditionnement secondaire de Levothyroxine Biogaran®

Dates d'AMM :

- Levothyroxine BIOGARAN : 30/03/2009
- Levothyroxine RATIOPHARM : 19/10/2009

Les deux génériques sont disponibles aux 8 mêmes dosages que Levothyrox : 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg.

Selon l'ANSM, un médicament générique « doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique que le princeps et démontrer qu'il a la même efficacité thérapeutique (même biodisponibilité). »

En revanche, « Le médicament générique peut contenir des excipients différents de ceux du princeps et présenter ainsi un aspect, une couleur ou un goût différent. »

Seul le principe actif (ou substance active) est responsable de l'effet thérapeutique du médicament. Les excipients, présents dans les médicaments princeps et génériques, n'ont aucune activité pharmacologique recherchée. En permettant une bonne dissolution du comprimé, ils ont un rôle dans la stabilité et l'absorption du médicament, en conditionnant son aspect et son goût.

Effectivement, ces deux génériques ont la même forme pharmaceutique que le princeps : ils sont en comprimés sécables. La substance active reste la levothyroxine sodique, mais les excipients diffèrent : le lactose, l'amidon de maïs, la gélatine ainsi que la croscarmellose sodique sont remplacés par le **mannitol, la cellulose microcristalline et l'hypromellose**. **Le stéarate de magnésium** est quant à lui toujours présent.

D'après l'Article L5125-23 du Code de la santé publique, le pharmacien à ce moment-là est habilité à délivrer le générique au patient, sauf mention contraire du prescripteur « non substituable » où dans ce cas, le patient doit recevoir le médicament « original » (princeps).

Mais, peu de temps après en **Mars 2010**, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou AFSSAPS (aujourd'hui ANSM) notifie un pic de signalements d'effets indésirables de patients qui ont subi un déséquilibre de leur thyroïde suite à la prise du générique. L'ANSM réagit rapidement et le 25 Mai 2010, elle transmet une lettre aux professionnels de santé sur les recommandations quant à la substitution du Levothyrox par son générique, en évoquant une « surveillance particulière pour les patients à risque » (femmes enceintes, enfants, cancer de la thyroïde). **Durant l'été 2010**, elle va plus loin avec une alerte sur les génériques et les complications que peut entraîner la substitution.

L'ANSM annonce début 2013 l'arrêt de production des deux génériques, définitive pour Ratiopharm (AMM abrogée en 2015) mais temporaire pour Biogaran puisque la production est reprise fin 2013 puis définitivement stoppée en 2016.

1.4 Etude de pharmacovigilance

Suite à cet épisode des génériques, l'ANSM décide le **20 Septembre 2010** de lancer une enquête de pharmacovigilance dans le but d'évaluer le risque de déséquilibre thyroïdien lié à la substitution entre le Levothyrox et les deux génériques. Les résultats de l'enquête, menée par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Rennes, sont présentés dans le Compte rendu de la réunion du 27 Mars 2012 par la Commission Nationale de Pharmacovigilance (16). *Ces derniers ont été rendus publics et mis au grand jour par les médias seulement le 30 Janvier 2018.*

« Les résultats d'analyse de certains lots montrent une différence de teneur en lévothyroxine entre génériques et princeps pour des produits conformes aux spécifications. Le département pharmaceutique a confirmé qu'il existait une différence de teneur en lévothyroxine entre princeps et génériques. Pour une même spécialité, il pouvait également exister une différence significative de teneur en lévothyroxine entre les lots à libération et les lots en fin de durée de vie. Ces différences pourraient expliquer la survenue de certains cas de déséquilibre thyroïdien lors des substitutions. »

En effet, la teneur en principe actif dans le Levothyrox Merck variait entre 100 et 110%, tandis que les variations de dosage pour Biogaran et Ratiopharm allaient de 95 à 105%, ce qui signifie une quantité absorbée plus importante de levothyroxine chez les patients sous princeps en comparaison aux génériques.

1.5 Changement de formule

Sur la base de cette étude, l'agence de santé française, en **Février 2012**, s'adresse aux fabricants de levothyroxine, dont Merck principalement, pour leur demander de resserrer la teneur en substance active de la formule au moment de la libération des lots. Avec une teneur jusqu'à présent comprise entre 100 et 110%, elle exige que cette marge soit réduite à 95-105% dans un délai de 2 ans. Le but est d'obtenir une teneur en levothyroxine plus constante d'un lot à l'autre et au sein d'un même lot pour ainsi préserver l'équilibre thyroïdien du patient dans le temps.

Pour ce faire, entre 2012 et 2017, Merck investit 32 millions d'euros pour développer sa nouvelle formule, où le principe actif (levothyroxine) est conservé, tandis que les excipients changent à savoir que le **lactose est remplacé par du mannitol et de l'acide citrique**. (17)

1.6 Etude de bioéquivalence

En 2015, le laboratoire accomplit sa demande pour modifier l'AMM du médicament, avec l'appui de deux études de bioéquivalence réalisées entre l'ancienne et la nouvelle formule visant à légitimer le changement de formulation.

Pour rappel, deux médicaments sont dit bioéquivalents lorsqu'administrés aux mêmes concentrations, ils produisent le même effet dans l'organisme.

Les résultats de l'étude sont mis en ligne par l'auteur le 21 Octobre 2016 dans une revue scientifique : « *New Levothyroxine Formulation Meeting 95-105% Specification over the Whole Shelf-life : Results from Two Pharmacokinetic Trials* », Ulrike Gottwald-Hostalek et al., *Current Medical Research and Opinion*. (18)

L'étude inclut 204 volontaires sains, prenant alternativement les deux formules, où un suivi est réalisé sur 72h comprenant 17 prélèvements de sang. Le but est d'étudier dans le temps, l'évolution de la moyenne des concentrations sanguines des deux formules après administration d'une dose unique de 600 µg. Les résultats principaux sont les suivants :

« L'absorption moyenne ne diffère que de 0,7% entre les deux formules, avec un intervalle de confiance à 95% allant de - 4,4 à + 3,2% ».

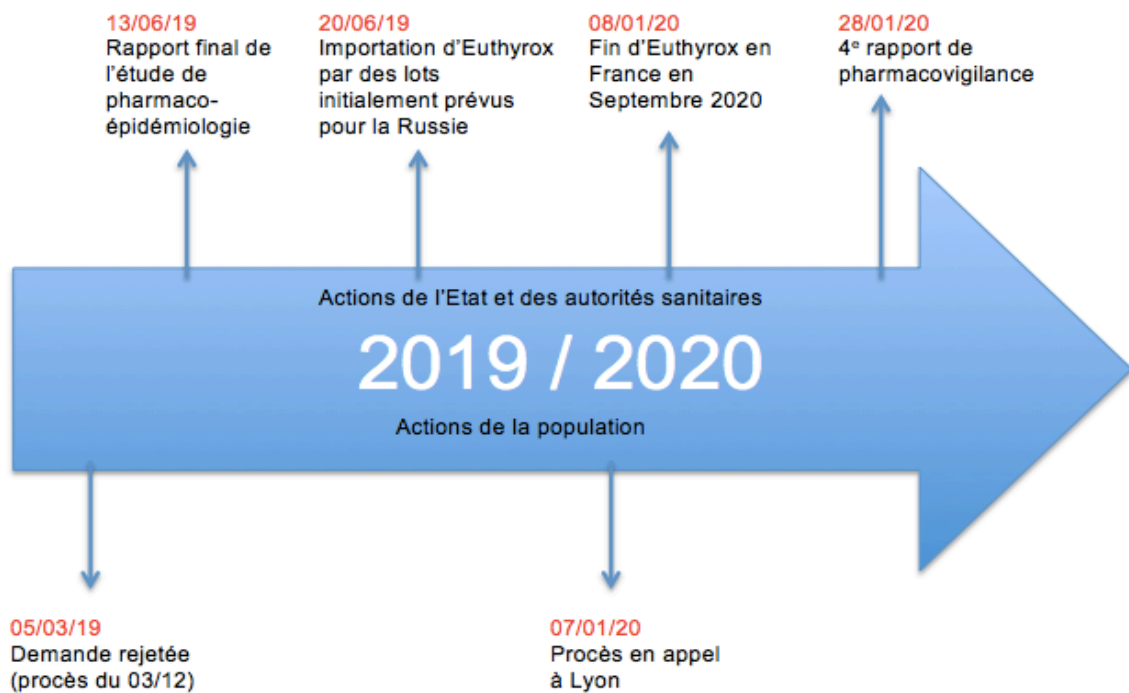
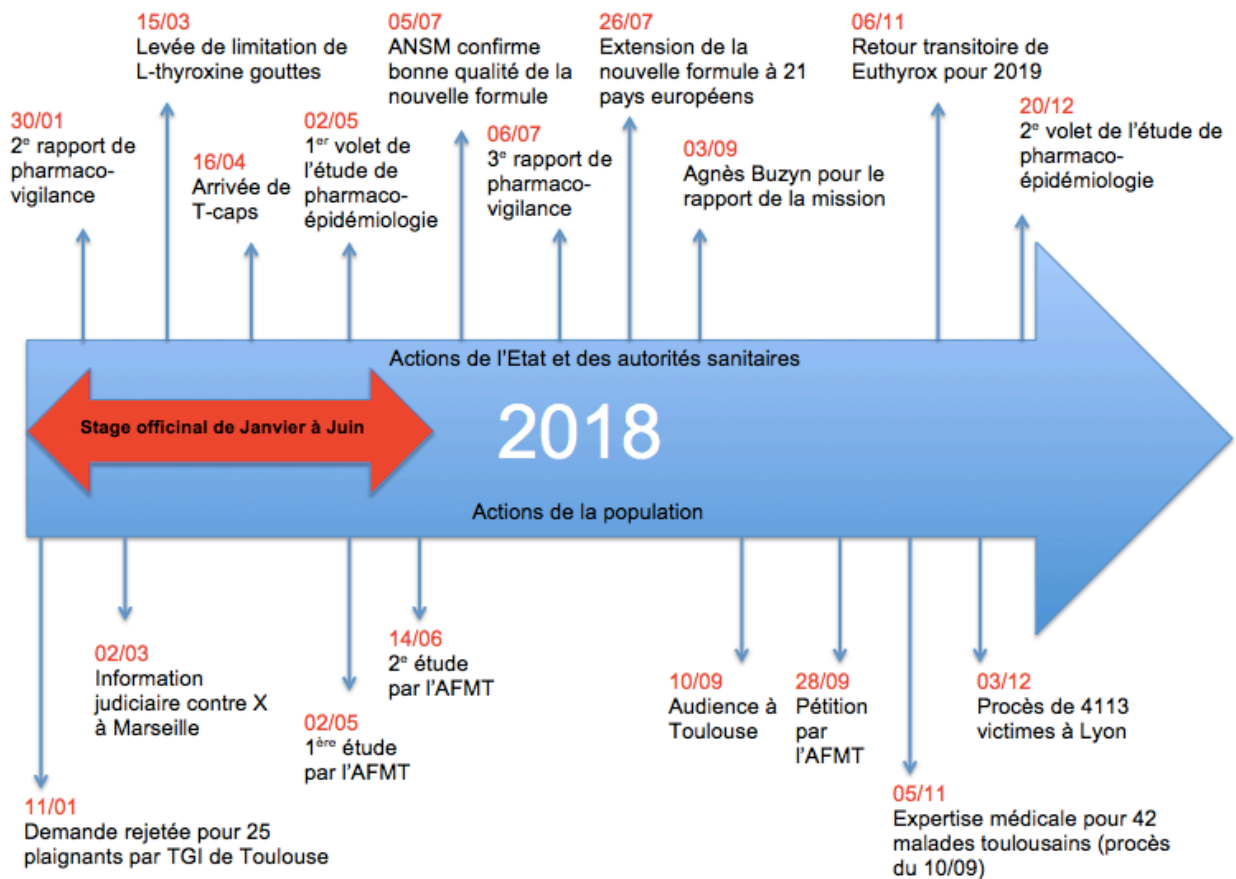
L'étude de bioéquivalence confirmée, l'ANSM valide l'AMM du Levothyrox nouvelle formule en 2016 qui fera son arrivée sur le marché pharmaceutique français en Mars 2017.

2 Etat des lieux de la crise

En Février 2017, les autorités sanitaires préviennent les professionnels de santé de l'arrivée de la nouvelle formule du Levothyrox en Mars dans les pharmacies françaises. A première vue, pas de quoi s'inquiéter puisque celle-ci est présentée comme plus stable et plus efficace que l'ancienne avec la suppression d'un excipient à effet notoire, le lactose. Mais dès le mois de Juin, de nombreux patients se plaignent d'effets indésirables survenus suite au passage à la nouvelle formule. Les médias s'emparent alors de l'affaire en Aout 2017. C'est le début d'une crise sanitaire qui va durer plusieurs années et connaître de multiples rebondissements, avec d'un côté l'Etat et les autorités sanitaires, et de l'autre la population. Pour chacune des parties, nous allons voir les actions réalisées du début jusqu'à aujourd'hui.

2.1 Dates-clés





2.2 Actions de l'Etat et des autorités sanitaires

2.2.1 Mesures mises en place

2.2.1.1 Arrivée de la nouvelle formule

2.2.1.1.1 Lettre aux professionnels de santé

Pour prévenir de l'arrivée de la nouvelle formule du Levothyrox, Merck, sous l'autorité de l'ANSM, transmet une Lettre aux professionnels de santé le 27 Février 2017. (19)

La lettre, que nous détaillerons dans la dernière partie, est intitulée :

« *LEVOTHYROX® (levothyroxine) comprimés sécables nouvelle formule : suivi des patients à risque pendant la période de transition* »

2.2.1.1.2 Présentation de la nouvelle formule

La nouvelle formule fait son arrivée dans les officines fin Mars 2017.

La Figure 17 ci-après présente son nouveau packaging.



Figure 17 : Conditionnement secondaire de Levothyrox® nouvelle formule

Présentation : boîte de 30 ou 90, laboratoire MERCK, uniquement sur ordonnance en pharmacie, Liste II, remboursement à 65% par la Sécurité Sociale.

Dosages : 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 et 200 µg (disponibles au fur et à mesure et non dans l'ordre décrit)

Dates d'AMM : 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 et 200 µg : 27/09/2016

88, 112 et 137 µg : 20/09/2018

Déclaration de commercialisation : A partir du 27 mars 2017

Composition :

- *Principe actif :* Levothyroxine sodique
- *Excipients :* **Mannitol**, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, **acide citrique anhydre**

Tableau IV : Caractéristiques du mannitol

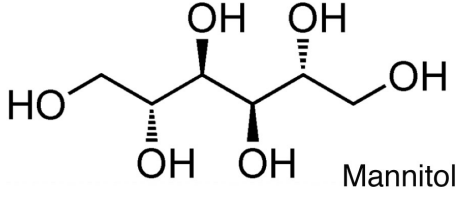
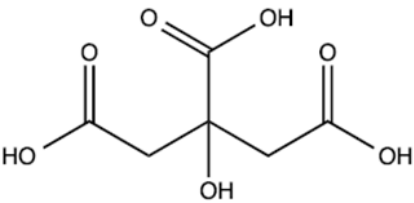
<p>Structure</p>	<div style="text-align: center;">  <p>Mannitol</p> </div> <p style="text-align: right;">Produit similaire au xylitol ou au sorbitol</p> <p><u>Polyol</u> issu de végétaux = « sucre-alcool » (structure proche de celle des sucres simples mais possède uniquement des fonctions alcool)</p> <p><u>Nom officiel</u> : 1,2,3,4,5,6-hexanehexol ou Hexane-1,2,3,4,5,6-hexol</p>
<p>Propriétés chimiques</p>	<p><u>Formule brute</u> : C₆H₁₄O₆</p> <p><u>Masse molaire</u> : 182 g/mol</p>
<p>Propriétés physiques</p>	<p>Poudre blanche, saveur douce et sans odeur</p> <p>Soluble dans l'eau</p>
<p>Utilisations</p>	<p><u>En médecine</u> : Action osmotique qui entraîne l'élimination d'eau → solutés de mannitol utilisés pour réduire la pression intra-crânienne et traiter les patients atteints d'insuffisance rénale</p> <p><u>Autres</u> : Edulcorant naturel, agent de cohésion et excipient (principalement comme diluant)</p> <p>Additif alimentaire = E421</p> <p>Pouvoir sucrant 0,7 fois celui du sucre → utilisé dans les friandises et chewing-gum pour la sensation « d'haleine fraîche » qu'il procure</p>
<p>Avantages / Inconvénients</p>	<p><u>Avantages</u> : Très peu hygroscopique</p> <p style="padding-left: 40px;">Bonne stabilité de la forme cristalline</p> <p style="padding-left: 40px;">Grande inertie vis-à-vis des principes actifs</p> <p style="padding-left: 40px;">Très faible toxicité pour l'organisme humain</p> <p><u>Inconvénient</u> : Le moins soluble des polyols → limitation de son utilisation</p>
<p>Précautions</p>	<p>Excipient à effet notoire ! Effet laxatif possible à doses excessives (en moyenne plus de 10 grammes par jour par voie orale). Mais peu d'effets secondaires par cette voie, considéré selon la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis comme excipient « GRAS » (« généralement considéré comme sûr ») avec certaines restrictions pour la quantité d'utilisation dans certains produits.</p>

Tableau V : Caractéristiques de l'acide citrique

<p>Structure</p>	 <p><u>Acide faible</u>, acide tricarboxylique α-hydroxylé</p> <p><u>Nom officiel</u> : acide 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylique</p>
<p>Propriétés chimiques</p>	<p><u>Formule brute</u> : $C_6H_8O_7$</p> <p><u>Masse molaire</u> : 192 g/mol</p>
<p>Propriétés physiques</p>	<p>Acide citrique anhydre → cristaux incolores</p> <p>Acide citrique monohydraté → cristaux blancs, faiblement déliquescents</p>
<p>Utilisations</p>	<p>Difficile et coûteux à extraire → produit à partir d'une culture de moisissure</p> <p>Rôle important en biochimie comme métabolite du cycle de Krebs</p> <p><u>Produits pharmaceutiques et cosmétiques</u> : Excipient → Ajuste le pH et régule l'acidité, chélateur puissant</p> <p><u>Additif alimentaire</u> = E330</p> <p>→ Exhausteur de goût, acidifiant (présent dans le citron ++, sodas, bonbons, jus de fruits, plats industriels), anti-oxydant</p> <p><u>Autres</u> : Réduction de la rouille, fongicide / bactéricide / anti-algues, nettoyant pour détartrer les cafetières, maçonnerie, ...</p>
<p>Précautions</p>	<p>Principal effet toxicologique → Après exposition à des fumées d'acide citrique : irritation des yeux, peau et voies respiratoires.</p> <p>Considéré selon la FDA comme un excipient « GRAS » sans restriction pour la quantité d'utilisation selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)</p>

2.2.1.2 Numéro vert

Dès le mois de Juin 2017, de nombreux patients rapportent des effets indésirables qui selon eux, sont liés à la nouvelle formule du médicament. On retrouve parmi eux principalement : *crampes et douleurs musculaires, fatigue, maux de tête, perte de cheveux, vertiges, insomnie, dépression, perte de mémoire, diarrhée, prise de poids et irritabilité*. Témoignages sur les réseaux sociaux et sur les sites des associations de patients, premières pétitions créées, interviews alarmantes à la télévision et dans la presse, le Levothyrox est partout.

Le 23 Août 2017, afin de répondre à une situation de plus en plus critique, l'ANSM met à disposition en urgence un numéro vert gratuit dans le but de rassurer les patients et les informer concernant le changement de formule. Mais la ligne téléphonique est prise d'assaut très rapidement comme le confirme le gendarme du médicament : « *Jeudi, ce sont 50 000 appels qui ont été reçus. Ce vendredi, le nombre de coups de fil a commencé à baisser mais le téléphone a tout de même sonné 22 000 fois.* » (20)

2.2.1.3 Questions / Réponses

Egalement en Aout 2017, l'ANSM publie une liste de « Questions – Réponses » au sujet du Levothyrox sur le changement de formule et de couleur des boites et blisters. (21)

De son côté, Merck divulgue également sur son site une page sous forme de Questions – Réponses intitulée « *Vos questions sur le Levothyrox®* », dont la date de publication n'est pas renseignée. (17)

En Mars 2018, le laboratoire rédige un document « *Levothyrox® Vrai ? Faux ? Merck répond* » qui sera actualisé tout au long de la crise, suite aux déclarations qui ont été, selon eux, erronées ou infondées. (22)

2.2.1.4 Alternatives thérapeutiques

Soucieuse d'apaiser les tensions et d'apporter des solutions aux patients impactés par le changement de formule, l'ANSM va mettre à disposition tout au long de la crise des spécialités alternatives à base de levothyroxine dans le but de proposer un choix de traitement pour les patients souffrant de la thyroïde.

Un tableau récapitulatif des différentes spécialités ainsi qu'un tableau comparant uniquement les excipients en fonction des spécialités sont disponibles en annexe.

1^{ère} alternative : EUTHYROX® comprimé sécable



Figure 18 : Conditionnement secondaire de Euthyrox®

Le 2 Octobre 2017, comme l'avait annoncé la ministre des solidarités et de la santé Agnès Buzyn mi-septembre, arrive dans les pharmacies en France « EUTHYROX » qui correspond à l'équivalent de l'ancienne formule du Levothyrox. Cette spécialité commercialisée par le laboratoire MERCK et produite en Allemagne, est identique en terme de composition puisqu'elle contient le même principe actif (levothyroxine) et les mêmes excipients à savoir :

- Croscarmellose sodique
- Gélatine
- **Lactose** monohydraté
- Stéarate de magnésium
- Amidon de maïs

L'ANSM prévoit d'importer d'Allemagne 90 000 boîtes (130 000 en réalité ?) sous forme de comprimés sécables par boîte de 100 aux huit mêmes dosages que Levothyrox qui sont : 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg.

Disponible de façon temporaire et en stocks limités, EUTHYROX est réservé uniquement aux patients dont les effets indésirables persistent avec les autres médicaments dont la nouvelle formule, malgré un ajustement de dosage quotidien. Le remboursement est également de 65% par la Sécurité Sociale comme pour Levothyrox. (23)

Approvisionnements pour Euthyrox :

Le 14 Décembre 2017, Merck annonçait son intention de ne pas prolonger l'importation d'Euthyrox en France d'ici la fin de l'année 2018. Thierry Hulot, président de Merck France, avait informé de l'arrivée de nouvelles boîtes de l'ancienne formule pour que les patients concernés puissent en bénéficier jusque Mars, le temps de trouver une spécialité durable. (24)

Finalement, le **6 Novembre 2018**, *Le Monde* publie un article dans lequel le pharmacien responsable de Merck France Valérie Leto, alerte sur le retour transitoire en France d'Euthyrox pour tous les patients munis d'une ordonnance « *tout au long de l'année 2019* » en stocks limités à moins de 50 000 boîtes par mois. (25)

Cette annonce fait suite à la demande de l'ANSM dans un communiqué du 31 Octobre 2018, de poursuivre la mise à disposition d'Euthyrox en 2019 pour permettre aux patients sous cette spécialité de s'accommoder à un autre traitement. (26)

Le 20 Juin 2019, l'ANSM annonce qu'à partir de Juillet 2019, les importations en France d'Euthyrox initialement destiné au marché Allemand seront également complétées par des lots fabriqués en Allemagne initialement prévus pour la Russie. En effet, l'Allemagne bénéficiant de la nouvelle formule depuis avril 2019, n'est plus en mesure d'alimenter le marché français avec l'ancienne formule. Les lots destinés à la Russie importés en France restent identiques dans la fabrication et la composition aux lots destinés à l'Allemagne, et sont toujours assurés par Merck.

Par ailleurs, une notice est fournie en français dans la boîte qui elle est contre-étiquetée en français pour une meilleure lisibilité des patients. Seule différence notable : les dosages de 175 et 200 µg ne sont pas commercialisés en Russie. Ainsi, il convient de délivrer au patient du 100 et 75 µg pour le 175 µg et concernant le 200 µg, il s'agit toujours des boîtes allemandes dont le stock s'est avéré suffisant jusqu'à la fin de l'année 2019. (27)

8 Janvier 2020 : Annonce de l'arrêt définitif d'Euthyrox en France

Dans un communiqué de presse du 8 Janvier 2020, la Direction Générale de la Santé (DGS) annonce, suite à la 7^e réunion du Comité de Suivi, l'arrêt de distribution d'Euthyrox en France par Merck en **Septembre 2020**. Mise à disposition de façon « temporaire » pendant près de 3 ans, cette spécialité équivalente à l'ancienne formule du Levothyrox est utilisée à ce jour (8 Janvier 2020) selon la DGS, par plus de **110 000 patients**, soit 3,7% des 3 millions de patients traités par levothyroxine.

A cette occasion, les autorités sanitaires encouragent les patients à consulter leur médecin pour anticiper cette évolution et changer de traitement dans de bonnes conditions.

Outre cela, elles annoncent la publication prochaine (Février 2020) de documents de recommandations destinés aux médecins / pharmaciens et patients pour les accompagner vers toute autre spécialité.

À ce jour (Avril 2020), ces documents n'ont à priori pas encore été publiés...

2^e alternative : L-THYROXIN HENNING® comprimé sécable



Figure 19 : Conditionnement secondaire de L-Thyroxin Henning®

Le 11 Octobre 2017, l'ANSM établit un point d'actualité sur le Levothyrox et les autres médicaments à base de levothyroxine en France (28). Euthyrox ayant été importé de façon temporaire en France et en quantités moindres, une pénurie était prévisible au vu du nombre important de personnes qui attendaient le retour à l'ancienne formule. Pour palier à cette pénurie et permettre l'élargissement du choix dans les traitements, l'ANSM annonce l'arrivée d'un nouveau médicament à compter du 16 Octobre 2017, sous le nom de « L-THYROXIN HENNING ».

Produit par le laboratoire SANOFI et commercialisé depuis des années en Allemagne, il s'agit là d'un médicament « princeps » et non un générique, prévu pour être disponible en France de façon pérenne à la différence de Euthyrox. Importée d'Allemagne, cette spécialité sera dans un premier temps disponible en France sous 4 dosages à savoir 25, 50, 100 et 150 µg, puis du 75 µg à compter de début novembre et enfin à terme les trois autres dosages qui viendront compléter la gamme : 125, 175 et 200 µg.

Il est lui aussi présenté sous forme de comprimés sécables par boîte de 100 et remboursable par la Sécurité Sociale à 65%. La formule quant à elle est modifiée du point de vue des excipients, on retrouve :

- Amidon de maïs
- Amidon de maïs modifié (gélatinisé)
- Cellulose microcristalline
- Carbonate de sodium anhydre
- Thiosulfate de sodium
- Silice colloïdale anhydre
- Huile de ricin hydrogénée

On note l'absence de lactose, mannitol ou acide citrique.

L-Thyroxin Henning est principalement indiqué pour les patients dont les effets indésirables persistent avec la nouvelle formule. L'ANSM rappelle qu'une surveillance clinique et biologique est recommandée lors du passage d'une formule à une autre en raison de la marge thérapeutique étroite de la levothyroxine pour ajustement de la dose si nécessaire. Pour la grande majorité qui ne ressent pas d'effets secondaires, il n'est pas nécessaire de passer au L-Thyroxin, quitte à ajuster le dosage du « nouveau Levothyrox » pour optimiser l'équilibre hormonal.

3^e alternative : THYROFIX® comprimé non sécable



Figure 20 : Conditionnement secondaire de Thyrofix®

Le 17 Novembre 2017, la DGS annonce via un communiqué de presse l'arrivée d'une nouvelle alternative dénommée « THYROFIX » disponible en officine à partir du **6 Décembre 2017**. Cette spécialité vient compléter les autres disponibles à ce jour pour les patients, dont les 3 premières sont commercialisées de manière pérenne en France :

- Levothyrox nouvelle formule (Merck)
- L-thyroxine en gouttes (Serb)
- L-thyroxin Henning (Sanofi)
- Euthyrox (Merck)

La DGS confirme aussi l'importation supplémentaire d'ici la fin du mois de décembre de 400 000 boîtes de L-Thyroxin Henning tout dosage confondu, ainsi que 200 000 boîtes d'Euthyrox. Elle étudie « l'arrivée de nouvelles spécialités, notamment sous une forme galénique différente » et rappelle aux patients de « ne jamais interrompre ou modifier leur traitement sans avis médical ». (29)

THYROFIX est un générique grec d'Euthyrox, commercialisé par le laboratoire suisse UNIPHARMA et dont l'exploitant français est EURODEP PHARMA. Déjà vendu en Grèce et aux Pays-Bas, il possède l'AMM en France depuis le 20 Septembre 2017.

En boîte de 30 ou 100 comprimés non sécables, il sera proposé sous 4 dosages différents : 25, 50, 75 et 100 µg et remboursable à 65% par la Sécurité Sociale.

Dans un communiqué de presse du 2 Juillet 2019, la DGS fait le point sur la diversification de l'offre thérapeutique. A ce moment-là, Thyrofix® bénéficie de 9 dosages supplémentaires : 13 µg, 62 µg, 88 µg, 112 µg, 125 µg, 137 µg, 150 µg, 175 µg, et 200 µg.

Sa formule en excipients diffère de celle du Levothyrox, qu'il s'agisse de l'ancienne ou la nouvelle formule, elle comprend :

- Stéarate de Magnésium
- Croscarmellose sodique
- Cellulose en poudre
- Cellulose microcristalline
- Silice colloïdale anhydre

On note l'absence d'excipient à effet notoire tel que le lactose, le mannitol ou encore l'huile de ricin présents dans les autres spécialités. (30)

Remise à disposition normale pour L-THYROXINE gouttes :

Le 15 Mars 2018, l'ANSM annonce par communiqué, la levée de limitation de la L-thyroxine gouttes du laboratoire SERB, seule forme buvable de levothyroxine commercialisée en France.

L'agence de santé en septembre 2017, avait établi une restriction pour la délivrance de cette spécialité, dans le but de constituer un stock suffisant et augmenter le volume de production. Jusqu'alors réservée principalement aux enfants de moins de 8 ans et aux personnes avec troubles de la déglutition, elle est désormais disponible pour tous les patients. (31)

4^e alternative : TCAPS® capsule molle



Figure 21 : Conditionnement secondaire de TCAPS®

Le 16 Avril 2018, une nouvelle spécialité est mise à disposition (la dernière parmi l'éventail d'alternatives thérapeutiques) dans les pharmacies dans le cadre de la diversification de l'offre de médicaments à base de levothyroxine.

« TCAPS », produite par le laboratoire GENEVRIER, est déjà commercialisée aux Etats-Unis et dans plusieurs pays européens sous le nom de TYROSINT ou SYNTOXINE.

Avec l'obtention de son AMM en France le 13 Février 2018, elle se distingue des autres spécialités :

- Par sa forme pharmaceutique : capsule molle
- Par ses dosages au nombre de 12 : 13 µg, 25 µg, 50 µg, 75 µg, 88 µg, 100 µg, 112 µg, 125 µg, 137 µg, 150 µg, 175 µg et 200 µg, un large choix qui permet une adaptation plus précise pour répondre aux besoins de chaque patient
- Par ses excipients : uniquement glycérine, gélatine et eau purifiée
- Par son remboursement : actuellement non remboursable, prix public libre

(32)

2.2.2 Constats

2.2.2.1 « Problème d'information »

Le 11 Septembre 2017, Agnès Buzyn intervient à la radio sur RTL pour faire état de 9000 signalements d'effets indésirables avec la nouvelle formule adressés à l'ANSM.

Si elle reconnaît un problème d'information des malades, selon elle « *il n'y a pas de fraude, il n'y a pas de complot, il n'y a pas d'erreur, les patients ont été surpris par une formulation qui avait changé et qui pour certains donnait des effets secondaires* ». Elle explique que les effets secondaires sont liés à un problème d'ajustement de dosage du Levothyrox, et qu'ils devraient s'estomper lorsque le traitement sera de nouveau équilibré. (33)

2.2.2.2 Rapports de Pharmacovigilance

Suite à l'épisode des génériques du Levothyrox en 2010 et sa mise en garde sur les possibles déséquilibres thyroïdiens en cas de substitution, l'ANSM a initié en Mars 2017 une enquête de pharmacovigilance dès la sortie de la nouvelle formule.

1^{er} rapport du 10 Octobre 2017 : (34)

Ce premier rapport publié par l'ANSM expose les premiers résultats de l'enquête présentés au Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV). L'Agence de santé a procédé à une analyse intermédiaire des signalements d'effets indésirables sur la période de fin Mars au 15 Septembre 2017, soit sur une période d'environ 6 mois.

1^{er} constat :

Un nombre inédit de signalements d'effets indésirables depuis la mise en vente de la nouvelle formule : 14 633 signalements (9000 le 11 septembre) reçus par les CRPV soit 0,59% des patients traités avec la nouvelle formule, qui s'expliquerait par « un effet amplificateur » du site de signalements et des réseaux sociaux.

2^e constat :

Sur les 14 633, 5062 cas ont été retenus pour cette première analyse car considérés comme ayant des conséquences graves (impact personnel familial, professionnel et/ou social).

En moyenne, 5 effets secondaires ont été déclarés par patient, avec principalement *fatigue, maux de tête, insomnies, vertiges, douleurs articulaires ou musculaires, ou encore perte de cheveux*. Ces effets indésirables étaient par ailleurs déjà présents avec l'ancienne formule mais à une fréquence moindre, et l'enquête ne met pas en évidence de nouveaux effets indésirables. Il est noté que « *ces déséquilibres éventuels* » lors du changement de formule « *nécessitent des adaptations de doses qui permettent de rétablir une TSH dans les normes* ».

3^e constat :

Enfin, 178 cas d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie ont été confirmés avec des valeurs de TSH en dehors des normes. En revanche, pour un certain nombre de patients qui présentent des signes cliniques, cette TSH était normale; ce qui intrigue les auteurs du rapport qui incitent à des recherches plus approfondies.

2^e rapport du 30 Janvier 2018 : (35) (36)

Ce deuxième rapport vient compléter le premier et concerne la poursuite de l'enquête réalisée sur la période du 15 Septembre au 30 Novembre 2017. Comme lors du premier rapport, il n'est pas mis en évidence de nouveaux effets indésirables en terme de nature et de gravité des cas et ceux rapportés sont similaires à ceux de la première enquête. Sur cette nouvelle période, 12 248 cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) ont été examinés, qui s'ajoutent aux 5062 cas déjà analysés lors de la première enquête donc un total de 17 310 signalements (90,4% par des femmes âgées en moyenne de 55 ans).

Cette fréquence élevée a été qualifiée par les auteurs du rapport "d'inédite" et de "totalement inattendue". La proportion de patients ayant signalé des effets indésirables avec la nouvelle formule sur l'ensemble des deux périodes représente environ 0,75% des patients traités.

Parmi les 12 248 cas déclarés, 1745 suffisamment documentés ont été analysés dont voici les résultats :

- Pour 1/3 d'entre eux, l'enquête confirme la survenue possible de déséquilibres thyroïdiens lors du passage à la nouvelle formule.
- **Pour 2/3 d'entre eux (67% contre 44% en octobre), les effets indésirables surviennent sans déséquilibre thyroïdien biologique (TSH dans les normes).**

En parallèle, l'enquête souligne les signalements effectués auprès de Merck qui concernent 14 721 patients pour 66 103 effets indésirables.

Enfin, 19 cas de décès depuis le début de l'enquête jusqu'au 9 Janvier ont été rapportés et analysés, mais sans qu'un lien ne puisse être établi avec la nouvelle formule.

En conclusion du rapport, les auteurs n'identifient pas de patient à risque et n'émettent pas d'hypothèse satisfaisante quant à la survenue de ces effets indésirables non spécifiques, avec une TSH la plupart du temps dans les normes. Ces derniers appellent à « *une discussion des données de l'enquête au sein d'un groupe de travail intégrant les sociétés savantes* ».

3^e rapport du 6 Juillet 2018 : (37)

Cette 3^e enquête a été réalisée entre le 1^{er} Décembre 2017 et le 17 Avril 2018 sur la base des déclarations de la BNPV et celles effectuées auprès de Merck. L'analyse qui inclut 14 000 déclarations enregistrées dans les CRPV, confirme les constatations des précédents rapports à savoir « *un profil clinique d'effets indésirables rapportés avec Levothyrox nouvelle formule semblable à celui de Levothyrox ancienne formule, mais avec une fréquence de signalement totalement inattendue* ». Les auteurs stipulent par ailleurs une baisse importante des signalements depuis Octobre 2017, vraisemblablement expliquée par la mise à disposition des alternatives thérapeutiques.

Cependant, à la différence des deux enquêtes précédentes, celle-ci ne projette pas d'approfondir les résultats avec les sociétés savantes, mais propose de « *poursuivre la surveillance des patients traités par spécialités à base de levothyroxine dans le cadre d'un programme de surveillance de pharmacovigilance adapté* ».

Entre Mars 2017 et Avril 2018, environ 31 000 signalements d'effets indésirables ont donc été déclarés, ce qui représente moins de 1,5 % des patients.

Le 6 Juillet également, l'ANSM publie les résultats de l'enquête étendue aux autres spécialités à base de levothyroxine en France soit Euthyrox, L-Thyroxin Henning, Thyrofix, ainsi que L-Thyroxine Serb et Euthyral.

L'analyse, réalisée jusqu'au 31 Mars 2018, a permis d'étudier 908 cas de pharmacovigilance dont les effets indésirables sont similaires à ceux rapportés avec Levothyrox nouvelle formule.

4^e rapport du 28 Janvier 2020 : (38)

Le 4^e et dernier rapport de pharmacovigilance sur le « nouveau Levothyrox » et les autres spécialités à base de levothyroxine a été présenté ce jour lors d'un Comité scientifique permanent (CSP) « Surveillance et pharmacovigilance ». L'analyse, réalisée par le CRPV de Lyon, a étudié les cas graves rapportés en France entre Avril 2018 et Aout 2019. Les résultats mettent en évidence une baisse importante de notifications de cas graves pour le Levothyrox (- 90%) et pour les autres médicaments à base de levothyroxine (- 67%), mais pas de signal particulier de pharmacovigilance.

2.2.2.3 « Mission flash »

Le 31 Octobre 2017, Monsieur Jean-Pierre DOOR, cardiologue et député du Loiret à l'Assemblée Nationale, présente à la presse une « mission flash » sur le Levothyrox qu'il a été chargé de mener à bien le 4 Octobre dernier.

Pour information, une « mission flash » consiste à réaliser un état des lieux et à ouvrir des perspectives sur un sujet d'actualité chaude, le tout en seulement 1 mois.

Dans un premier temps, il rappelle l'origine du changement de formule et procède à un bref « état des lieux » de la polémique jusqu'à présent. Dans un second temps, il se penche sur les risques potentiels de la nouvelle formule sur la santé des patients mettant en cause un problème d'adaptation de dosage lié aux variations de la TSH.

Par la suite, il s'interroge sur la fréquence de prescription du Levothyrox où il encourage en définitive l'amélioration de l'accompagnement des malades et de l'éducation thérapeutique. Dans sa mission, il évoque les failles du système de pharmacovigilance actuel et incite les pharmaciens et médecins à communiquer en continu. Pour finir, il propose des solutions relatives à l'information directe des patients qui sont :

- Une notice à l'intérieur des boites de médicaments
- Une diffusion par voie de presse ou par les associations de l'information médicale
- Un envoi ciblé à des patients identifiés

Le Député finira par conclure : « *A ce stade, je ne peux que constater qu'il n'y a pas de crise sanitaire, mais une crise médiatique, autour de la nouvelle formule du Levothyrox* ». (39)

Une mission flash qui ne manquera pas de faire réagir entre autres les associations.

2.2.2.4 Etude de pharmaco-épidémiologie

2 Mai 2018 : Premier volet de l'étude

Lors de la 4e réunion du « Comité de suivi des médicaments à base de levothyroxine », l'ANSM a présenté les résultats du premier volet de l'étude, transmis par la DGS via un communiqué de presse. L'étude, initiée en Octobre 2017, a pour but de décrire les caractéristiques et l'état de santé des patients qui ont vécu le changement de formule entre Mars et Juin 2017. Ce premier volet rend compte d'une population traitée en France par Levothyrox constituée à 85% de femmes et d'âge moyen 64 ans. Le passage à la nouvelle formule, qui s'est fait principalement au mois de mai, n'est pas associé à une modification significative de la dose moyenne. Enfin, pour les patients passés à la nouvelle formule en mai-juin 2017, on note après 4 mois une augmentation de fréquence des dosages de TSH. (39)

20 Décembre 2018 : Deuxième volet de l'étude

Lors de la 5e réunion, l'ANSM a présenté les résultats du deuxième volet de l'étude, transmis par la DGS via un communiqué de presse. Ce deuxième volet a pour but d'apprécier les risques éventuels associés au passage à la nouvelle formule. Si les résultats ne montrent pas de manière significative une « hausse de problème de santé graves » (décès, hospitalisations, arrêts de travail d'au moins 7 jours) liés à la nouvelle formule, il est néanmoins observé un recours plus important aux médecins généralistes et endocrinologues. Cette hausse notable se concentre sur les mois d'août, septembre et octobre 2017 et fait l'objet d'environ 360 000 consultations supplémentaires (+2%).

D'autre part, il est observé :

- Une légère augmentation dans les mois suivant l'initiation du Levothyrox nouvelle formule de l'utilisation de traitements chroniques (psychotropes, antihypertenseurs, hypolipémiants)
- Une augmentation croissante de l'utilisation des nouvelles spécialités de levothyroxine, autre que Levothyrox nouvelle formule, avec un chiffre atteignant 21% au dernier trimestre 2018 (soit plus de 627 000 patients)

Dans son communiqué, la DGS informe sur la poursuite de l'offre thérapeutique pour les patients, autrement dit trois nouveaux dosages pour le Levothyrox (88, 112 et 137 µg) au premier semestre 2019 et d'autres spécialités en cours d'évaluation par l'ANSM. (40)

13 Juin 2019 : Rapport final de l'étude

L'ANSM publie le rapport final de l'étude de pharmaco-épidémiologie sur les conséquences du passage à la nouvelle formule du Levothyrox en France, qui a porté sur plus de 2 millions de patients. L'étude, réalisée par le groupe d'intérêt scientifique Epi-Phare constitué de l'ANSM et de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM), ne souligne pas de « toxicité propre » de la molécule mais plutôt des difficultés d'adaptation lors du changement de formule. Elle s'est basée sur les données du Système National des Données de Santé (SNDS) qui comprend les données nationales exhaustives de remboursement de soins de ville (DCIR = Datamart de Consommation Inter Régime) et d'hospitalisation (PMSI = Programme de médicalisation des systèmes d'information) de l'ensemble des individus couverts par l'Assurance-maladie.

En résumé les conclusions de l'étude :

- Pour les patients ayant initié la nouvelle formule entre avril et juin 2017, 18% d'entre eux à la fin de cette même année ont préféré bénéficier d'une autre spécialité proposée dans l'offre thérapeutique
- 31% d'augmentation de dosages de la TSH suite au passage à la nouvelle formule
- Pas d'augmentation de problèmes de santé graves suite au passage à la nouvelle formule (hospitalisation, décès, arrêts de travail d'au moins 7 jours) mais :
 - o Augmentation de 2% des consultations médicales d'août à octobre 2017
 - o Hausse de l'utilisation des benzodiazépines (BZD)

(41)

2.2.2.5 Analyses de l'ANSM

Dans un communiqué du **5 Juillet 2018**, l'ANSM confirme la bonne qualité de la nouvelle formule du Levothyrox.

Suite aux résultats d'analyses publiés par l'AFMT (Association Française des Malades de la Thyroïde) pointant du doigt le sous-dosage de la levothyroxine ainsi que la présence anormale de dextrothyroxine dans la nouvelle formule, l'agence du médicament a expérimenté de nouveaux contrôles pour vérifier la conformité du produit.

Les 6 tests par chromatographie ont été réalisés sur des comprimés de 50, 100 et 150 µg d'ancienne formule (Euthyrox) et nouvelle formule (Levothyrox), achetés en pharmacie de ville. Les résultats montrent une quantité en levothyroxine identique dans l'ancienne comme dans la nouvelle formule et la présence de dextrothyroxine présente dans les deux formules mais seulement à l'état de traces (de l'ordre de 0,1%).

L'ANSM précise que « *La présence à l'état de traces de dextrothyroxine dans ces médicaments est attendue pour ce type de substance et ne représente pas en soi un défaut qualité ni un risque pour la santé.* »

Cette analyse fait suite aux 3 autres réalisées précédemment au sein des laboratoires de l'ANSM qui concluaient elles aussi à une bonne qualité de la nouvelle formule (42) :

Analyse du 12 Septembre 2017 :

Dans le cadre des contrôles de la nouvelle formule du Levothyrox, 6 échantillons de Levothyrox nouvelle formule ont été transmis par Merck à l'ANSM : 3 lots à 50 µg et 3 lots à 150 µg. L'analyse a permis de vérifier que la teneur en principe actif et en excipients était bien conforme à celle mentionnée dans le dossier d'AMM.

Analyse du 9 Janvier 2018 :

Dans le cadre de la recherche d'impuretés élémentaires dans les spécialités commercialisées en France à base de levothyroxine, 6 échantillons ont été analysés : Levothyrox 150 µg, Euthyrox 150 µg, levothyroxine (matière première de Levothyrox et Euthyrox), L-Thyroxin Henning 150 µg, L-thyroxine Serb 150 µg/ml et Thyrofix 100 µg. L'analyse a permis de montrer la présence de métaux seulement à l'état de traces dans tous les médicaments analysés, à des concentrations largement inférieures aux seuils de sécurité.

Analyse du 16 Février 2018 :

Dans le cadre de la recherche de butylhydroxytoluène (BHT) (antioxydant couramment utilisé) dans les spécialités Levothyrox et Euthyrox 150 µg, 3 échantillons ont été analysés dont 2 lots de Levothyrox 150 µg nouvelle formule et 1 lot d'Euthyrox 150 µg. L'analyse a permis de confirmer l'absence de BHT dans les échantillons analysés, conformes donc aux formulations déposées dans les dossiers d'autorisation ne prévoyant pas l'introduction de cet antioxydant pendant la fabrication.

2.2.2.6 Rapport de la mission

Le 3 Septembre 2018, la ministre de la santé reçoit le rapport de la mission qu'elle avait confiée en décembre 2017, au plus fort de la crise, au Docteur Gérald Kierzek (médecin urgentiste et chroniqueur santé) et à Magali Leo (membre de l'association Renaloo).

Ce rapport, qui porte sur « *L'amélioration de l'information des usagers et des professionnels de santé sur le médicament* », fait suite aux difficultés rencontrées à l'occasion du changement de formule.

Il met en exergue les défaillances observées de façon générale de la part des autorités sanitaires lors des récentes crises sanitaires, et plus particulièrement celle du Levothyrox qui constitue la dernière en date.

Plusieurs innovations y sont suggérées, articulées en quatre axes principaux :

- Améliorer la qualité de l'information sur le médicament
- Renforcer la communication d'urgence en cas d'alerte
- Renforcer notre veille en matière de sécurité des produits de santé
- Renforcer la transparence de l'information.

En réponse à ce rapport, Agnès Buzyn s'engage dans son discours à améliorer la pharmacovigilance et actualiser les moyens d'information pour éviter qu'une telle gestion de crise ne se reproduise. (43) (44) (45)

2.3 Actions de la population

2.3.1 Pétitions

2.3.1.1 « Le nouveau Levothyrox dangereux pour les patients »

Le 24 Juin 2017, une anonyme, Sylvie Robache, lance une pétition adressée au laboratoire fabriquant le Levothyrox et à l'ANSM sur le site « *Mes opinions.com* » :

« *Contre le nouveau Levothyrox dangereux pour les patients !* »

Sous Levothyrox depuis son opération d'un cancer médullaire de la thyroïde en mars 2016, elle lance la pétition avant même d'avoir eu recours à la nouvelle formule, dans le but de réclamer le retour à l'ancienne formule suite aux nombreux témoignages. Sylvie Robache va être considérée comme la « première lanceuse d'alerte » avec la création de cette première pétition en ligne qui aura recueilli environ 340 000 signatures et plus de 245 000 partages sur les réseaux sociaux. (46)

2.3.1.2 « Le secret des affaires »

Le 28 Septembre 2018, toujours sur le site « *Mes opinions.com* », le Dr Philippe Sopena, conseiller médical à l'AFMT, lance à son tour une pétition destinée à Agnès Buzyn :

« *Contre « Le secret des affaires » en matière de santé publique. Pour la transparence et la traçabilité des médicaments* »

A l'origine de celle-ci, Emmanuel Ludot, un avocat de patients-victimes qui reproche à l'ANSM la réception jugée trop tardive du dossier d'AMM de la nouvelle formule qu'il avait réclamé, et qui plus est, incomplet.

L'Agence a en effet refusé de communiquer notamment le lieu de production et le nom de l'entreprise fabriquant le « principe actif » du Levothyrox, se référant à l'application de la récente « Loi sur le Secret des affaires » du 30 juillet 2018. L'association dénonce cette protection du secret industriel et commercial pendant que l'ANSM dément avoir attendu cette loi pour transmettre les documents. Avec plus de 45 000 signatures, cette pétition appelle à « *une totale transparence sur l'origine de tous les composants de nos médicaments et la traçabilité de leur fabrication* ». (47) (48)

2.3.2 La voix de célébrités

Le 4 Septembre 2017, l'actrice célèbre Anny Duperey s'adresse, dans une lettre ouverte disponible en annexe du document, à la ministre de la santé après avoir eu avec elle un entretien peu concluant ; lettre qui sera publiée sur le site de l'AFMT dans laquelle elle exprime sa colère. Traitée depuis une douzaine d'années avec Levothyrox pour son hypothyroïdie, elle fait part de l'apparition successive des nombreux effets indésirables assez conséquents, dont elle se dit avoir été victime avec la nouvelle formule. Prévenue par son pharmacien du changement d'excipient, elle prend le médicament en toute confiance. C'est suite à la pétition mise en ligne par Sylvie Robache qu'elle dit prendre conscience de l'origine de ses maux avec des taux de TSH dans les normes, et se reconnaît parmi des milliers de victimes. (49)

Le lendemain, le **5 Septembre**, elle réalise une interview avec la journaliste Florence Méréo dans *Le Parisien* puis dans d'autres médias durant l'affaire ; entre autre dans « *Prévention Santé* » avec Deborah Donnier et à la radio sur RTL où elle estime que « *Le ministère de la Santé couvre quelque chose* ». Moquée par les médecins qui emploieront même le terme du « Syndrome Duperey », la comédienne sera de passage également sur de nombreux plateaux de télévision pour témoigner de son combat. Connue et aimée des Français, Anny Duperey va ainsi toucher plus de monde et incarner la porte-parole au nom de tous les consommateurs victimes d'effets secondaires du nouveau Levothyrox qu'elle considère comme « un scandale honteux ».

Une autre actrice elle aussi connue des Français, Mylène Demongeot, confie au *Parisien* le **19 Avril 2018** vouloir porter plainte contre X pour « mise en danger de la vie d'autrui ». Traitée par Levothyrox depuis 15 ans pour sa thyroïdite d'Hashimoto, elle s'approvisionne à l'étranger pour se procurer Euthyrox suite aux effets secondaires dont elle se dit victime avec la nouvelle formule. Elle espère ainsi faire bouger les choses et soutenir les autres patients eux aussi victimes, mais anonymes. (50)

2.3.3 Actions en justice

« Le scandale du Levothyrox » va être marqué par une importante judiciarisation dont les principaux procès se dérouleront dans les villes de Marseille, Lyon et Toulouse.

2.3.3.1 Marseille

15 Septembre 2017 : Une action en justice est ouverte et confiée aux magistrats de Marseille suite aux nombreuses plaintes de victimes dénonçant les effets secondaires de la nouvelle formule. L'avocat, Me David-Olivier Kaminski, qui a porté plainte pour « mise en danger de la vie d'autrui » et « tromperie » a déjà déposé 12 plaintes et en prépare plusieurs dizaines d'autres. (51)

Confiée au Tribunal de Grande Instance (TGI) de Marseille, l'enquête sera élargie plus tard à « homicide involontaire ».

2 Mars 2018 : Le procureur de la République de Marseille Xavier Tarabeux annonce l'ouverture d'une information judiciaire au pénal contre X pour « tromperie aggravée, blessure involontaire et mise en danger de la vie d'autrui ». Dans le but d'étudier les 7000 plaintes enregistrées à ce jour, cette information judiciaire fait suite à l'action en justice ouverte le 15 Septembre. (51)

2.3.3.2 Lyon

24 Octobre 2017 : Maître Christophe Lèguevaques, l'avocat des plaignants, porte plainte contre Merck pour « défaut d'information » à Lyon, siège français du groupe allemand. Selon lui, le laboratoire a commercialisé la nouvelle formule du médicament sans informer en amont les patients des potentiels effets secondaires plus ou moins importants que le médicament pouvait provoquer chez 5 à 7% des patients, alors même qu'il en était conscient. (52)

18 Décembre 2017 : L'audience civile, la première dans l'action collective des victimes du Levothyrox, fait suite à l'assignation de Merck le 24 Octobre. Le 25 Octobre, ce sont 108 dossiers de patients qui ont été déposés et environ 3500 inscrits dans l'action collective, qui a débuté en septembre via la plateforme « MySmartCab » et qui a pour but une indemnisation rapide des malades.

En ce jour d'audience, la justice dispose de 500 dossiers à examiner au moment où 2000 sont en attente de l'être, avec un nombre d'inscrits pour l'action collective s'élevant à 8000. L'avocat des victimes requiert une indemnisation de 10 000 euros par patient pour le préjudice moral, soit 5000 euros pour le « défaut d'information » et 5000 euros pour le préjudice d'angoisse. (53)

3 Décembre 2018 : C'est une procédure civile sans précédent et le plus gros procès de l'affaire qui se tient ce jour au « DoubleMixte » à Villeurbanne près de Lyon.

Un procès inédit par ses 4113 plaignants membres de l'action collective (dont Anny Duperey), pour lequel la procédure avait été lancée le 24 Octobre 2017 par Me Lèguevaques. Initialement prévue le 1^{er} Octobre 2018 mais reportée par le laboratoire, l'audience attend près de 300 malades souffrant de la thyroïde.

Accompagné de trois autres avocats, Me Leguevaquès insiste sur « l'information autour du médicament » qui n'a pas été faite directement aux patients en amont et non sur le médicament proprement dit. Selon Florent Bensadoun, directeur juridique de Merck France, le plan de communication lors du changement de formule a été amplement suffisant en référant « *300 000 communications par courrier, fax et mail auprès de 100 000 professionnels de santé* », tout en précisant que la loi leur interdit de communiquer directement avec les patients. (54) (55)

5 Mars 2019 : La Justice rend son jugement et donne raison au géant pharmaceutique Merck. Immense déception pour ces 4113 plaignants et leurs avocats qui avaient assigné le laboratoire allemand le 3 Décembre 2018 pour « défaut d'information » et préjudice d'angoisse concernant la nouvelle formule du médicament.

Le juge a estimé que Merck n'avait commis aucune faute dans l'information transmise aux patients avec une notice contenant des informations « *suffisamment précises et pertinentes* » et que de plus, la qualité de la nouvelle formule était certaine. Les plaignants qui sollicitaient chacun 10 000 euros soit la somme de 41,13 millions d'euros au total, n'ont pas obtenu gain de cause mais comptent toutefois faire appel. (56)

7 Janvier 2020 : Ce mardi 7 Janvier, une cinquantaine de plaignants sont présents pour assister au procès en appel au Tribunal d'instance de Lyon. Parmi les 4113 victimes déboutées en Mars 2019, 3329 ont décidé de faire appel, 800 environ ayant abandonné la procédure. Comme en première instance, chacun réclame une indemnité de 10 000 euros pour le préjudice moral soit une somme au total d'environ 33 millions d'euros. (57)

La décision de justice était normalement prévue le 9 Avril 2020. À ce jour (17 Avril 2020), aucune trace du jugement rendu : avec la crise du Coronavirus, beaucoup de procédures sont en suspens ...

2.3.3.3 Toulouse

Le tribunal de Toulouse sera le plus sollicité parmi les trois.

8 Novembre 2017 : 90 victimes du Levothyrox sont présentes lors de l'audience au Palais de Justice à Toulouse pour exiger du laboratoire Merck le retour immédiat à l'ancienne formule. Membres du « Collectif des victimes du Levothyrox », dont Sylvie Chéreau est la présidente, ces patients sont accompagnés de leur avocat, Me Jacques Levy qui emploie le terme de « *véritable scandale sanitaire* ».

Après avoir levé l'audience, le président s'est rendu dans la pharmacie à proximité du tribunal avec une ordonnance pour vérifier la disponibilité d'Euthyrox comme le confirmait Merck, en vain. (58)

14 Novembre 2017 : Première décision judiciaire dans l'affaire du Levothyrox !

Suite à l'audience du 8 novembre, le TGI de Toulouse condamne Merck à fournir « sans délai » Euthyrox à 25 plaignants de la Haute Garonne, le juge s'étant déclaré incompétent pour les 65 autres patients résidant hors du département. Par conséquent, Merck se doit d'envoyer un courrier recommandé à ces 25 patients qui leur permettra en théorie de se procurer Euthyrox en pharmacie, sous peine d'une sanction de 10 000 euros par jour si le produit n'est pas disponible sous 48h.

« En théorie », puisqu'il sera constaté que pour certains d'entre eux, le pharmacien n'a pas été en mesure de fournir le médicament, du fait de rupture de stock.

Si les malades se réjouissent de cette première victoire, l'avocat de Merck Me Jacques-Antoine Robert décide de faire appel, en annonçant tout de même l'importation de 200 000 boîtes supplémentaires d'Euthyrox d'ici la fin de l'année pour se conformer au jugement. (59) Cette condamnation sera confirmée par la Cour d'Appel le 7 Juin 2018.

4 Décembre 2017 : Cette fois-ci, c'est au Tribunal de Saint Gaudens que 40 plaignants assignent Merck en justice dans l'espoir d'obtenir en urgence l'ancienne formule du médicament. L'avocat Jacques Lévy, déjà présent lors de l'audience à Toulouse, a repris le terme de « *scandale sanitaire* » en précisant que la France était le seul pays européen ayant « *fait modifier ce médicament* ». En outre, il requiert une indemnisation de 12 000 euros par malade pour le préjudice d'anxiété.

L'avocat de Merck quant à lui rejette la demande des plaignants, se justifiant par l'existence d'alternatives thérapeutiques à ce jour et la prochaine importation de 200 000 boîtes d'Euthyrox d'ici le 15 Décembre. (60)

26 Décembre 2017 : Le juge des référés du TGI de Saint Gaudens rejette la requête des 40 plaignants qui avaient assigné Merck le 4 Décembre 2017 en estimant qu'il n'y a « *ni urgence, ni préjudice d'angoisse* ». L'avocat explique que le juge s'est basé sur plusieurs arguments soit l'absence de certificats médicaux des patients, l'existence de substituts, précisant qu'une minorité seulement de patients souffrait de manière considérable (0,6% des patients) et rassurant sur l'arrivée de nouvelles boîtes prévues pour début 2018.

Cette décision contraste avec celle du 14 Novembre où le TGI de Toulouse a donné raison à 25 des 90 plaignants. Sylvie Chéreau qui déclare avoir eu « *des effets secondaires incommensurables* », a indiqué à *ActuToulouse* vouloir faire appel de la décision de justice et faire de nouveaux référés à Castres et Tarbes prochainement. (61)

11 Janvier 2018 : Le TGI de Toulouse a récusé la demande de 25 nouveaux plaignants du collectif qui réclamaient l'ancienne formule à Merck. Cette demande en référé (en urgence) est régie par les plaignants n'ayant pas pu se joindre à la première procédure le 14 Novembre 2017 faute de dossier complet ; pour laquelle 25 patients avaient obtenu gain de cause.

Le juge a estimé qu'une quantité suffisante d'Euthyrox était disponible en pharmacie depuis l'import de nouvelles boîtes en Décembre et donc « *pas de défaut d'approvisionnement* ». La demande de préjudice d'angoisse et d'anxiété a tout autant été rejetée, le juge s'appuyant sur l'absence de lien direct prouvé entre les symptômes ressentis et la nouvelle formule. (62)

10 Septembre 2018 : Un nouveau procès pour 42 victimes d'effets secondaires qui se sont présentées ce jour au TGI de Toulouse en exigeant de Merck le retour en urgence de l'ancien Levothyrox. Les plaignants, représentés par l'avocat toulousain Jacques Lévy, réclament 15 000 euros pour le préjudice d'anxiété et 15 000 euros pour le préjudice moral, à l'instar d'une expertise afin de pouvoir fixer le préjudice corporel qu'ils ont subi. (63)

5 Novembre 2018 : Près de 2 mois après, le tribunal rend son jugement en ordonnant de maintenir la commercialisation de la nouvelle formule. Qui plus est, il somme une expertise médicale composée de trois experts pour les 42 patients afin de déterminer si les effets secondaires éprouvés sont liés ou non à la nouvelle formule ; et si celle-ci « *a aggravé des symptômes existants* » ou en a créé de nouveaux et décrire les éventuelles « *séquelles* ». (64)

2.3.4 Etudes menées par les associations

2.3.4.1 Première étude

Le 2 Mai 2018, des « victimes » du Levothyrox manifestent devant l'Assemblée Nationale à Paris suite à la révélation par l'AFMT de la découverte de métaux lourds dans la nouvelle formule qui selon l'association pourrait avoir un lien avec les effets secondaires ressentis.

A la demande de celle-ci, le médecin nucléaire Jacques Guillet a réalisé une étude de plusieurs dizaines de comprimés de Levothyrox ancienne et nouvelle formule pour lesquels il retrouve « *des nanoparticules avec des alliages fer-chrome, chrome-nickel, fer-chrome-silicium, ferrochrome-aluminium, alors que dans l'ancienne formule il y avait seulement quelques débris d'acier* ».

Selon le médecin, ces résultats ne doivent pas susciter d'inquiétude chez les patients au regard des très faibles quantités retrouvées et l'absence de lien de cause à effet établi. Si Merck dément formellement, le Ministère de la santé quant à lui, se veut rassurant en référant l'analyse réalisée le 9 Janvier 2018 confirmant la présence de traces de métaux dans le médicament mais aucune toxicité avérée au vu de leurs concentrations. (65)(66)

2.3.4.2 Deuxième étude

Le 14 Juin 2018, dans l'espoir de trouver une explication rationnelle à la crise, l'AFMT fait réaliser une seconde étude par un laboratoire, selon eux, « *de renommée internationale* », où il a été analysé une boîte d'ancienne formule et deux boîtes de nouvelle formule issues de lots différents.

Les résultats montrent pour la nouvelle formule :

- Une teneur en levothyroxine « *gravement inférieure aux spécifications en vigueur* », potentiellement responsable selon eux des effets indésirables liés à un « sous dosage »
- La présence « *très anormale* » de dextrothyroxine (forme dextrogyre de la molécule, inactive) qui selon eux pourrait expliquer « *les tableaux très atypiques* » chez certains patients.

Au moment où le laboratoire préconise des investigations supplémentaires pour confirmer qu'il s'agit bien de la dextrothyroxine, l'AFMT indique transmettre les résultats ainsi que ceux de la première étude au juge d'instruction de Marseille par leur avocate, Marie-Odile Bertella-Geffroy. Alors que Merck et l'ANSM contestent formellement ces accusations, l'association appelle l'agence de santé à réaliser de nouvelles expertises en urgence via des laboratoires indépendants ; en vue de confirmer ou non leurs études. (67)(68)

3 Des obscurités

3.1 L'origine du changement de formule

La raison « officielle » pour justifier l'arrivée de la nouvelle formule du Levothyrox en France a été invoquée maintes fois par le laboratoire allemand Merck.

La demande de l'ANSM en Février 2012, suite aux résultats de l'enquête de pharmacovigilance, aux fabricants de médicaments à base de levothyroxine de « *resserrer les spécifications de teneur en levothyroxine sodique* ». L'objectif étant d'améliorer à la fois la stabilité entre le début et la fin de la durée de vie du médicament mais aussi la stabilité entre différents lots, voire entre traitements ; en remplaçant le lactose par deux autres excipients : le mannitol et l'acide citrique anhydre.

Selon Merck, la nouvelle formule apporte un bénéfice médical pour les patients dans le sens où elle est plus stable et permet de préserver l'équilibre thyroïdien du patient dans le temps. A l'encontre de l'ancienne formule qui selon le laboratoire, était responsable d'une détérioration progressive de la teneur en substance active occasionnée par le lactose.

Pourtant, ces explications vont semer le doute chez beaucoup de personnes.

Pourquoi l'ANSM a-t-elle demandé à Merck, en situation de quasi-monopole à ce moment-là, de changer la formulation d'un médicament si sensible, prescrit en France depuis 30 ans qui jusque là ne posait à priori aucun problème aux patients ?

3.1.1 Une justification remise en question

3.1.1.1 Un médicament sensible

Le Levothyrox, comme nous l'avons mentionné plusieurs fois, est un médicament « sensible », dosé au microgramme près et disponible sous différents dosages pour une adaptation de posologie la plus précise possible et qui convienne le mieux au patient.

Une différence de quelques microgrammes en plus ou en moins peut donc, chez certains patients, perturber de façon importante l'équilibre thyroïdien et amener à d'importants effets secondaires. En outre, trouver le bon dosage pour un état satisfaisant clinique et biologique peut parfois mettre du temps voire des années.

En Mars 2017, lorsque la nouvelle formule arrive dans les pharmacies, celle-ci est imposée aux patients puisqu'il n'y a aucune autre alternative au départ, Merck étant en quasi-monopole depuis l'arrêt de commercialisation des génériques Biogaran et Ratiopharm.

Seule la L-thyroxine en gouttes est disponible à ce moment-là, mais prioritairement réservée aux enfants de moins de 8 ans et aux patients présentant des troubles de la déglutition.

Pourtant, c'est bien suite à l'épisode des génériques en 2010 qu'une alerte a été émise par l'ANSM à propos des complications que peut entraîner la substitution des produits à base de levothyroxine sodique. Alors, nombreux sont ceux qui s'interrogent :

Pourquoi avoir changé et imposé une seule et unique formule de ce médicament si particulier pour lequel la substitution avait déjà posé problème auparavant ?

3.1.1.2 L'enquête de pharmacovigilance

Le 30 Janvier 2018, le jour même de la parution du 2^e rapport de pharmacovigilance, *Le Parisien* publie un article « *Le document sur le Levothyrox qui fait bondir les patients* ». L'article y dévoile un extrait du compte rendu de la réunion du 27 Mars 2012 qui résume les résultats de l'enquête de pharmacovigilance. Tenu secret jusqu'à présent, ce document confidentiel de l'AFSSAPS datant du 22 Mai 2012 constitue le rapport qui a motivé le changement de formule. L'extrait relaté par le journal se rapporte uniquement aux résultats de l'enquête spécifiques au Levothyrox® Merck ancienne formule : (69)

Extrait du Compte rendu :

Levothyrox® Merck

Sur la période du 06.11.2009 au 30.06.2011, les manifestations compatibles avec un déséquilibre de la pathologie thyroïdienne représentent 64 % des déclarations et 18 cas ont été validés, principalement des hypothyroïdies. L'évolution dans le temps des taux de notification montre l'existence très faible mais permanente de ce type de déclaration. Le taux de notification sur cette période est estimé à 0,08 pour 100 000 mois-traitement.

Sur la période du 01.07.2011 au 31.12.2011, 28 observations (36% des déclarations) mentionnaient un effet indésirable évoquant un désordre thyroïdien, parmi lesquelles 5 cas d'hypothyroïdie validés. Le taux de notification est de 0,036 pour 100 000 mois-traitement sur le 2^{ème} semestre 2011. Le taux de notification global sur l'année 2011 est de 0,075 pour 100 000 mois-traitement et identique, voire en légère diminution, par rapport au premier rapport.

Les chiffres qui vont attirer l'attention sont le nombre de cas validés (principalement des hypothyroïdies) pour des « *manifestations compatibles avec un déséquilibre de la pathologie thyroïdienne* » : 23 cas au total entre 2009 et 2011.

Les conclusions et propositions du rapporteur sont telles que :

« L'existence de rares cas validés de déséquilibre thyroïdien avec le princeps confirme l'existence de ce problème en dehors de toute substitution d'une spécialité par une autre. Les spécifications du princeps et des génériques semblent essentielles, comme cela a été suggéré par les experts de la FDA. » (16)

Justification qui va en faire bondir plus d'un, notamment Alain-Michel Ceretti, le président de *France Assos Santé* qui s'insurge de la décision brutale de changer de formule sur la base de seulement 23 cas d'effets indésirables validés en 2 ans comparés aux 3 millions de patients en France prenant chaque jour le médicament.

Son collègue, Claude Pigement, auteur du livre « *Levothyrox, une scandaleuse négligence* » (70), se dit « abasourdi » à la lecture de l'article. Ce médecin gastro-entérologue et hépatologue, a été vice-président du conseil d'administration de l'ANSM de 2013 à 2018 et également secrétaire national chargé de la santé au Parti socialiste durant 23 ans.

Décrivant ces problèmes comme « très marginaux », il émet l'hypothèse que cette révélation explique sûrement la raison pour laquelle l'ANSM s'était gardée de communiquer le rapport de pharmacovigilance.

Alors, certains s'interrogent :

Pourquoi avoir changé par une nouvelle formule qui provoque bien plus de problèmes que l'ancienne pour laquelle il n'y en avait pratiquement pas ?

3.1.1.3 L'étude de bioéquivalence

L'étude de bioéquivalence réalisée par Merck sur laquelle l'ANSM s'est basée pour valider l'AMM du nouveau Levothyrox a suscité de nombreuses interrogations. Dans un premier temps, c'est le manque de transparence de cette étude qui a été reproché aux autorités sanitaires. En effet, l'intégralité de l'étude (3000 pages) contenant toutes les données recueillies auprès des 204 volontaires n'a été publiée, à la demande d'Agnès Buzyn, que le 16 Septembre 2017 par l'ANSM.

La publication de ces études de bioéquivalence n'éteint d'ailleurs pas les critiques.

Dans un billet de blog du **17 Septembre 2017**, le médecin généraliste Dominique Dupagne, également journaliste et blogueur sur son site « *Atoute.org* » donne son analyse de l'étude. (71) En introduction de ce billet, une vidéo comparant la vitesse de dissolution dans l'eau d'un comprimé d'ancienne formule et de nouvelle formule de Levothyrox. La différence entre les deux témoigne selon lui de l'importance des excipients à l'origine de variations d'absorption d'un sujet à l'autre, malgré une absorption identique « en moyenne » comme il a été mentionné dans l'étude.

A travers ses propos, il remet en cause la population « idéale » étudiée, qui à ses yeux n'est pas du tout représentative de l'ensemble des utilisateurs du médicament. Les 204 volontaires de l'étude seraient entre autres des sujets de moins de 50 ans, sans autre traitement, avec une thyroïde fonctionnant normalement et un bilan sanguin général normal.

Il mentionne également des résultats discordants dans l'étude.

Rappelons les résultats principaux de l'étude énoncés par les auteurs :

« L'absorption moyenne ne diffère que de 0,7% entre les deux formules, avec un intervalle de confiance à 95% allant de - 4,4 à + 3,2% ».

Par le fait, il est question ici d'absorption « moyenne » et non « individuelle ». Pour la grande majorité des sujets testés, les courbes de dosage relatives à l'absorption et la diffusion sanguine de levothyroxine montrent une équivalence quasiment parfaite entre l'ancienne et la nouvelle formule chez un même sujet. (Exemple pour ce patient en Figure 22)

Cependant, pour un faible pourcentage de patients dans l'étude, on observe une différence d'absorption / diffusion avec une amplitude faible entre les deux formules. (Exemple pour ce patient en Figure 23).

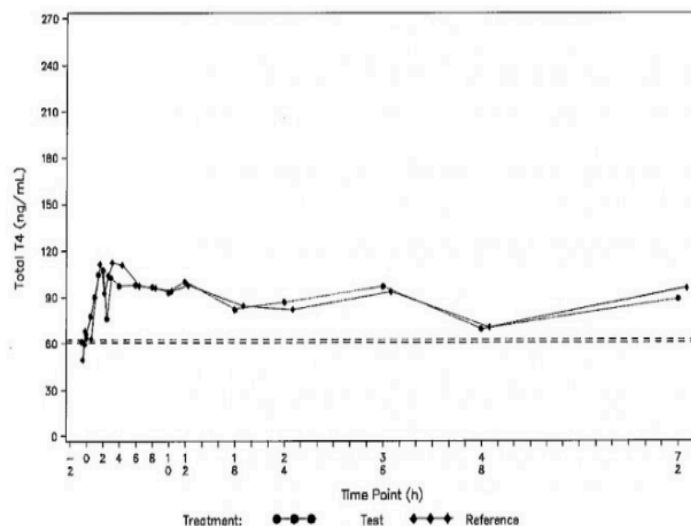


Figure 22 : Sujet avec équivalence presque parfaite entre les deux formules

(71)

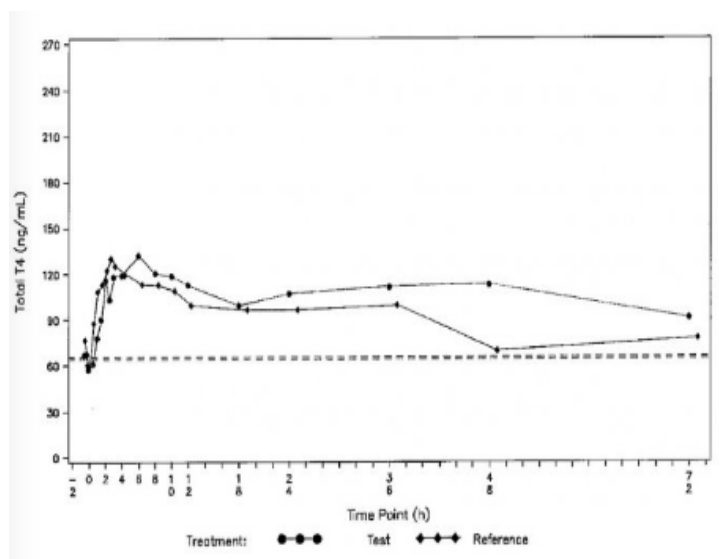


Figure 23 : Sujet avec différence d'absorption entre les deux formules

(71)

Selon le médecin, il aurait été sensé d'avoir une information claire sur la dispersion des différences individuelles autour de la moyenne de 0,7%. Assurément, cette différence faible chez certains sujets est probablement le signe que les deux formules ne seraient pas bioéquivalentes chez tout le monde, si on prend en compte le caractère à marge thérapeutique étroite du médicament. Les résultats seraient alors compatibles avec les conséquences à ce moment-là qui sont :

- Une bonne tolérance de la nouvelle formule pour 90 à 95% des patients
- Un déséquilibre modéré pour 5 à 10% des patients
- Un déséquilibre important pour 1% des utilisateurs

Enfin, il remet en question la pertinence de ce type d'étude pour le médicament concerné, à savoir :

- La durée de l'étude avec le suivi : des taux sanguins mesurés seulement sur trois jours, quand on sait que l'équilibre thyroïdien n'est atteint généralement qu'au bout d'un mois.
- Les marqueurs utilisés pour comparer les produits
- Le faible nombre de sujets inclus dans l'étude

Le Pr Patrice Rodien suggère lui, lors d'une interview par Egora, une étude plutôt croisée, menée en double aveugle intégrant des sujets hypothyroïdiens sur une période plus longue à savoir 6 semaines à 2 mois avec l'ancienne formule et la nouvelle formule. Cela aurait permis selon lui d'évaluer la véritable équivalence en termes d'efficacité et de tolérance entre les deux formules ou détecter pour certains patients des perturbations transitoires sans variation de l'équilibre hormonal. (72)

La remise en cause du type de population étudiée dans l'étude, la présidente de l'association *Vivre Sans Thyroïde* (VST) Beate Bartès le ravive à son tour le **10 Octobre 2017**. A cette occasion, elle publie une tribune dans *Le Monde* intitulée « *La défaillance des tests de bioéquivalence, une des causes de la crise du Levothyrox* » où elle invoque des études validant le changement de formule mal encadrées par les autorités sanitaires. Elle y explique que Merck pour réaliser son essai de bioéquivalence, s'est basé sur la méthode appliquée par la FDA, non recommandée depuis 2008 par la société américaine d'endocrinologie. Cette dernière encourage à une autre méthode selon laquelle la bioéquivalence pour la levothyroxine doit se faire sur des sujets ayant subi une ablation totale de la thyroïde et non des sujets sains. (73)

Le 4 Avril 2019, une nouvelle étude « *Levothyrox® New and Old Formulations : Are they Switchable for Millions of Patients ?* » (« Nouvelles et anciennes formules : sont-elles commutables pour des millions de patients ? »), publiée dans la revue scientifique *Clinical Pharmacokinetics* fait la une du journal *Le Monde* le lendemain et vient objectiver pour la première fois les plaintes de dizaines de milliers de malades. (74)

Cette étude fait l'objet de travaux réalisés par le biostatisticien Didier Concordet, professeur à l'École nationale vétérinaire de Toulouse, accompagné de ses co-auteurs de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) dont le professeur Pierre-Louis Toutain, avec des chercheurs de l'Université de Londres.

Selon eux, l'étude de bioéquivalence réalisée par Merck qui est un EBM « essai de bioéquivalence moyenne », est une méthode tout à fait recommandée pour commercialiser un générique, mais non adaptée à la substitution d'un médicament pris par près de 3 millions de patients sans aucune autre alternative. Ils indiquent que celle-ci s'est basée uniquement sur des moyennes, sans tenir compte des variabilités intra-individuelles de chaque patient, essentielles selon les auteurs lorsqu'il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite.

Et pour cause, l'étude qui a ré-analysé les données de l'essai apporte un élément troublant : près de 60% des patients seraient « en dehors de la plage de bioéquivalence », donc avec une quantité de levothyroxine dans l'organisme différente entre l'ancienne et la nouvelle formule. Une hypothèse ? Selon eux, le mannitol qui pourrait perturber l'absorption de la molécule active au niveau intestinal. En conclusion, les deux formulations du médicament pour les malades de la thyroïde ne seraient pas substituables pour chaque individu.

Le 21 Août 2019, cette équipe franco-britannique insiste avec une nouvelle publication toujours dans la même revue, portant cette fois sur le nombre de sujets dans l'étude. L'essai de bioéquivalence moyenne incluant un échantillon de grande taille aurait, selon les auteurs, conduit à masquer les variations de réponse des patients aux deux formules du médicament. A la différence d'un test classique sur une trentaine de volontaires vraisemblablement plus conforme pour ce genre de médicament mais qui selon eux, aurait peut-être échoué à montrer la bioéquivalence recherchée. (75)

3.1.1.4 Le remplacement du lactose

Le lactose, visiblement responsable de la dégradation de la levothyroxine dans le temps avant même sa date de péremption, a été remplacé dans la formule par deux autres excipients : le mannitol et l'acide citrique.

Cet argument de stabilité va également amener à des interrogations en particulier pour ce spécialiste du médicament, le Pr Bernard Bégau qui ne semble pas convaincu. Selon lui, le temps entre la sortie d'usine du médicament et le moment où un malade en France le consomme est bref, quelques semaines voire quelques mois maximum. Cette instabilité dans le temps est pour lui certes un défaut, mais avec très peu de conséquences d'où son interrogation sur le réel besoin de changer la formule.

Aurore Gorius, journaliste pour le site « *Les Jours* », remet aussi en question cette justification qui pour elle peut se « résoudre » d'une autre manière comme réduire simplement la durée de péremption du produit, lors de son passage sur TV5 Monde. Il est légitime de penser que le médicament étant pris quotidiennement par près de 3 millions de patients en France, rares sont les boîtes de Levothyrox qui restent inutilisées pendant un certain temps par les patients. (76)

Pour la solution de réduire la durée de péremption, Merck répond « *La réduction de la durée de vie, uniquement, aurait été bien moins coûteuse et rapide mais ne pouvait pas permettre de répondre à la question de la stabilité entre différents lots* ».

Là encore, des questionnements subsistent :

Pourquoi avoir remplacé soudainement le lactose, excipient présent dans beaucoup de médicaments actuels pour lesquels la formule n'a pas été modifiée ?

Le flou alimente la suspicion. Avides de trouver réponses à leurs questions, des associations de patients vont avancer des hypothèses afférentes à l'origine du changement de formule, dans l'espoir de découvrir des raisons « officieuses ».

3.1.2 Les hypothèses

3.1.2.1 Une histoire de brevet

Comme nous l'avons évoqué précédemment, une fois les droits expirés de protection commerciale, un médicament tombe « dans le domaine public » où il peut être légalement copié et donner lieu à un générique. Ce dernier, qui ne nécessite pas d'être rentabilisé par les années de recherche et de développement déjà effectuées pour le princeps, aura en conséquent un coût moindre.

Selon Beate Bartès, la piste de fin de brevet pourrait être probable. Le dépôt de brevet par Merck a été demandé le 5 Mai 1999 et publié le 28 Février 2001 pour la préparation pharmaceutique contenant de la levothyroxine, brevet qui expire donc en mai 2019.

Pour garder son monopole et éviter la concurrence financière des génériques, Merck aurait suggéré à l'ANSM de lui demander d'améliorer l'ancienne formule pour déposer un nouveau brevet ? C'est en tout cas la question que l'association se pose. (77)

Dans une note du **16 Octobre 2017** intitulée « *La crise du Levothyrox® en France : une obsolescence programmée ?* », l'association parle même de la pratique « *evergreening* » appliquée supposément par Merck à la nouvelle formule du Levothyrox.

Cette stratégie de marché consiste à modifier un aspect du produit original, par exemple la formulation, de manière simple mais innovante dans le but de déposer un nouveau brevet sur le même médicament. Selon elle, « *Un evergreening réussi exige donc que l'ancienne formule soit aussi déclassée et déclarée obsolète afin que l'ensemble du marché puisse être « envahi » par la nouvelle formule* ». Cette « technique » a pour objectif de préserver le monopole de la firme, dans le sens où l'arrivée d'un générique fait perdre nécessairement des parts de marché au laboratoire produisant l'original mais contraint également à une baisse du prix du médicament pour s'aligner sur le générique. (78)

L'AFMT sera du même avis en publiant un article sur leur site le **6 Septembre 2017** : « *Levothyrox, mise au point* » en précisant : « *Tout le reste des autres arguments avancés, stabilité, etc. ne sont que des blablas destinés à masquer la sombre réalité mercantile* ».

Enfin, le médecin Benoit Claeys soulève la même interrogation que les associations au sujet du nouveau brevet dans un article publié le **10 Décembre 2017** portant sur son analyse de la crise. (79)

Dans son « *Vrai ? Faux ? Merck répond* » du **9 Juillet 2018**, le laboratoire réfute l'hypothèse avancée par la population de préserver une quelconque part de marché en précisant « *Nous avons déposé un brevet sur la nouvelle formule du Levothyrox® car c'est le seul moyen pour nous de protéger les résultats de la recherche interne* ». Par ailleurs, il rappelle l'existence de cinq traitements à base de levothyroxine à la date du document et du générique Thyrofix depuis Décembre 2017.

3.1.2.2 Le marché chinois

Une deuxième hypothèse évoquant un intérêt de l'industriel à changer la formule concerne la suppression du lactose pour s'adapter au marché chinois où environ 90% y sont intolérants. Cette piste, relayée par les associations, est dévoilée entre autres par la journaliste Aurore Gorius, lors de son passage sur TV5 Monde.

Cette dernière soupçonne la stratégie économique de Merck dans le but de conquérir de nouveaux marchés en Asie ou au Brésil avec le Levothyrox, médicament clé pour le laboratoire, en dépit de l'intérêt du patient. Selon elle, l'idée du laboratoire est d'avoir « *une seule et même formule à l'internationale et pas une ancienne et une nouvelle à gérer sur le monde entier* ». (76)

Dans un documentaire « *Thyroïde, l'effet papillon* » diffusé sur France 5 le **21 Mars 2018**, cette hypothèse est tout autant proférée en précisant que la Chine est le 2^e marché pharmaceutique mondial. L'enquête de santé révèle l'inauguration de Merck en 2017 d'une usine conséquente à Nantong avec un investissement de près de 170 millions d'euros pour y produire en partie le Levothyrox.

Désireux de rentabiliser cet investissement ou réelle volonté d'améliorer l'ancienne formule, pour le Professeur de pharmacologie Bernard Bégaud, la nouvelle formule est « *le ballon d'essai pour une commercialisation chinoise* ». (80)

Plusieurs médecins seront du même avis dont le médecin généraliste Nicolas Bouvier, qui a porté plainte contre Merck pour « tromperie aggravée », et qui mentionne que seulement 5% des Européens sont intolérants au lactose. Ce dernier s'interroge sur la nouvelle formule sans lactose imposée subitement aux français en parallèle du développement de l'énorme usine de Merck en Chine qui fabrique le Levothyrox avec mannitol. (81)

Le Docteur Jean-Charles Gimbert, homéopathe à Augny près de Metz, avec la même défiance, ira même plus loin en décrivant « *un scénario à la fois simple et diabolique* ».

Dans son livre, le Docteur Claude Pigement parle d'une proposition « *séduisante mais trop mécanique* » et d'un lien entre les deux non évident. Il explique, comme le patron de Merck France, que la demande à retirer le lactose des excipients des médicaments est de plus en plus fréquente. De plus, l'argument économique selon lui ne tient pas debout du fait que d'une part avec la mise en place des alternatives sur le marché, le laboratoire a perdu son monopole et d'autre part il a été contraint de remettre à disposition l'ancienne formule (export).

De son côté, Merck dément et rappelle sa position dominante en Chine depuis 10 ans, la présence actuelle de l'ancienne formule sur le marché chinois et l'absence d'AMM de la nouvelle formule pour ce dernier. Il rétorque également "*Le mannitol est produit en Europe. Il coûte plus cher que le lactose, nous n'avons aucun intérêt commercial là-dedans. Par ailleurs, notre usine chinoise ne produira rien avant 2020*".

3.1.2.3 Liens d'intérêts entre Merck et l'ANSM

Enfin, une autre polémique à propos de l'origine du changement de formule, est celle de la mise en avant d'un conflit d'intérêts entre le laboratoire et l'agence de santé dans un article publié par « Les Jours » le **7 Mars 2018**. La journaliste révèle que la lettre officielle de l'ANSM exigeant une nouvelle formule du Levothyrox en 2012 à Merck a été signée par le Professeur Philippe Lechat, ancien directeur de l'évaluation des médicaments au sein de l'agence. Mais « problème », ce professeur aurait travaillé au début des années 2000 pour le compte du laboratoire comme coordinateur d'études cliniques sur les bêta bloquants à base de bisoprolol indiqué dans l'insuffisance cardiaque.

Dans un droit de réponse publié à la suite de cet article, l'ANSM dément ces accusations, stipule que les travaux réalisés par le professeur n'étaient pas en lien avec le Levothyrox et que *« ces travaux ont cessé en 2004, et ce n'est qu'en 2012 (huit années après) que Philippe Lechat a signé un courrier demandant au laboratoire Merck de resserrer les spécifications du Lévothyrox en vue d'une plus grande stabilité dans le temps de celle-ci. Ainsi, tant les obligations légales applicables en matière de déclaration des liens d'intérêts, qu'un délai de carence de cinq ans, ont été observés »* et donc que *« les agents de l'AFSSAPS ont à cette époque accompli leur mission d'évaluation du médicament Lévothyrox en toute indépendance et dans le strict respect des règles applicables en matière de déontologie »*. (82)

Claude Pigement dans son livre, relativise le terme de « conflit d'intérêt » employé par le site indépendant et parle plutôt de « liens d'intérêt ». Selon lui, le Pr Lechat ne peut pas être « tenu » par Merck au regard du nombre d'années passées entre sa collaboration avec le laboratoire (2004) et sa demande de changement de formule envers ce dernier (2012). De plus, il précise que le professeur est cardiologue et non endocrinologue, ainsi quand bien même il a travaillé pour le laboratoire, ses travaux n'ont jamais concerné la thyroïde et donc le Levothyrox.

3.2 L'origine des effets indésirables

Aux yeux des autorités sanitaires et de quelques politiques et médecins, les effets indésirables peuvent s'expliquer par des difficultés d'adaptation de dosage à la nouvelle formule. Pourtant annoncés comme « transitoires », ces effets persistent chez de nombreux patients. *« Inconnue scientifique ? »* Une chose est sûre, les auteurs des rapports de pharmacovigilance concluent en l'absence d'hypothèse satisfaisante à la survenue de ces effets indésirables.

Dans la même idée que pour l'origine du changement de formule, plusieurs théories seront exposées pour tenter de trouver une explication rationnelle à l'origine des maux des patients.

3.2.1 Les études lancées par les associations

Comme nous l'avons vu précédemment, certaines associations ont fait réaliser elles-mêmes des études « face à la passivité des autorités sanitaires », pour tenter de comprendre d'un point de vue scientifique l'origine des effets indésirables.

Rappelons brièvement les deux principales études.

La première étude, dont les résultats sont publiés par l'AFMT en **Mai 2018**, révèle la découverte de métaux lourds dans la nouvelle formule suite à l'analyse par un médecin nucléaire de comprimés de Levothyrox ancienne et nouvelle formule. Ce dernier s'est voulu rassurant au regard des très faibles quantités retrouvées et l'absence d'un lien de cause à effet établi.

La deuxième étude, dont les résultats sont publiés en **Juin 2018**, est à son tour à l'initiative de l'AFMT. L'analyse de la nouvelle formule fait connaître, selon l'association, à la fois une teneur en levothyroxine « gravement » inférieure, ainsi que la présence « anormale » de dextrothyroxine. Si pour l'association, ces résultats peuvent expliquer les effets secondaires, l'ANSM, via ses analyses réalisées au sein des laboratoires de l'agence, réfute ces affirmations.

3.2.2 La toxicité des excipients

3.2.2.1 Le mannitol

Selon l'ANSM, le mannitol a été utilisé pour remplacer le lactose.

Mais cet excipient va être la source de critiques et constituer pour certains une explication à l'origine des effets indésirables.

Dans un premier temps, par l'AFMT avec un premier article sur leur site en **Février 2018** :

« Le mannitol en question : allié sanitaire ou gigantesque escroquerie ? »

Dans l'article, l'auteur raconte son histoire et témoigne des nombreux effets secondaires dont elle a été victime depuis sa prise de Levothyrox nouvelle formule. Effets secondaires qu'elle attribue au mannitol : *« Je comprends pourquoi je passe (souffre) le martyr depuis plus d'un an, nous sommes en février 2018, depuis plus d'un an je pense être au bout et j'ai une véritable intolérance au mannitol que je soupçonne, je dis bien je soupçonne car je ne suis pas un scientifique, d'être un sérieux perturbateur endocrinien. » (83)*

Toujours sur leur site, un autre article publié en **Mai 2018** dans lequel l'auteur s'interroge sur l'effet des excipients sur le microbiote intestinal. Selon des recherches qu'il a effectuées, le mannitol, même aux doses d'excipient, aurait des effets délétères et pourrait perturber le tube digestif. (84)

Une pétition incriminant le mannitol est même créée sur le site « *Mes opinions.com* » par Chantal Renoir, destinée au Président de la République. La victime reproche au laboratoire de ne pas avoir informé les patients et professionnels de santé des effets iatrogènes de l'excipient, qu'elle considère comme responsable des effets secondaires.

Ayant pu bénéficier de l'ancienne formule, elle ajoute : « *J'ai eu la CHANCE d'avoir un médecin attentif qui m'a prescrit l'EUTHYROX, sinon aujourd'hui je serais sans doute dans le coma ou au cimetière. Il m'a fallu 2 LONGS MOIS pour retrouver une vie "normale" et donc pour évacuer le mannitol.* » (85)

Enfin, dans un article publié le **4 Octobre 2018**, un scientifique du CNRS (Centre national de la recherche scientifique) évoque une « *avancée scientifique majeure* » au sujet du mannitol. Jean-Christophe Guarrigues est chercheur au Laboratoire des interactions moléculaires et réactivités chimiques et photochimiques (IMRCP), unité mixte de l'Université Paul Sabatier de Toulouse et du CNRS. D'après lui, l'incompatibilité du mannitol avec la levothyroxine au niveau de l'absorption pourrait entraîner une dégradation de celle-ci. (86)

3.2.2.2 L'acide citrique

Selon l'ANSM, l'acide citrique anhydre est un excipient très répandu dans la composition des médicaments et dans le domaine alimentaire. Il a été ajouté dans la nouvelle formule en tant que conservateur pour limiter la dégradation de la substance active, la levothyroxine, au cours du temps.

Cependant, cet excipient va être remis en cause, principalement par un ancien chercheur chez Merck durant de longues années, aujourd'hui à son compte. Dans une interview diffusée le **12 Mai 2018** sur *France 2* lors du Magazine « *13h15 le Samedi* », Pierre-Alain Vitte, pharmacologue, témoigne de manière anonyme face à l'avocat Me Leguevaquès. Il a contacté ce dernier car pour lui, l'acide citrique est l'excipient responsable des nombreux effets indésirables.

Lors de l'entretien, il parle d'une « *aberration pharmacologique* » avec l'acide citrique qui neutraliserait en partie la levothyroxine, molécule active du médicament.

"L'acide citrique est un puissant acide qui se trouve en grande quantité. C'est donc évident qu'il y a une réaction chimique. On met un acide avec un sel dans une quantité telle qu'on aura une dégradation de la thyroxine. Le principe actif va être sous forme acide, inactif. C'est de la chimie de base de première année de pharmacie..."

Pour ce scientifique, Merck aurait voulu aller vite pour déposer rapidement un nouveau brevet, la molécule tombant dans le domaine public en 2019. (87)

Ces propos viennent appuyer ceux du Docteur Amine Umlil, responsable de l'Unité de pharmacovigilance au centre hospitalier de Cholet. Déjà en 2017, ce pharmacien hospitalier expliquait dans son livre « *Connaître le médicament* » que l'acide citrique issu du citron pourrait être à l'origine des effets secondaires dans l'affaire du Levothyrox.

Il déclarait ainsi « *Il est admis que le citron vert, tout comme le pamplemousse, a un effet inhibiteur enzymatique. L'élimination de la lévothyroxine se trouverait ainsi freinée ; ce qui conduirait à une accumulation du médicament dans l'organisme.* » (88)

Note : En biochimie, un inhibiteur enzymatique va inhiber certaines enzymes du corps humain qui permettent de métaboliser les médicaments au niveau de l'intestin et du foie. Cette action va provoquer un ralentissement (parfois considérable) de l'élimination du médicament (diminution de la clairance orale) qui conduit à une élévation des concentrations plasmatiques. Cette accumulation du médicament dans l'organisme est susceptible d'entraîner des effets indésirables plus ou moins graves en fonction du médicament et du patient.

3.2.2.3 Une justification démentie

La thèse sur la toxicité des excipients à l'origine des effets secondaires est toutefois démentie, notamment par certains professeurs.

Pour le Pr Jean-François Bergmann, ancien responsable de l'ANSM, les deux excipients ne peuvent entraîner les manifestations décrites, du fait qu'ils sont présents à des doses plus élevées dans de nombreux aliments et autres médicaments sans effets secondaires rapportés. (89)

Il en est de même pour le Pr Patrice Rodien, vice-président de la Société française d'endocrinologie (SFE) et coordonnateur du centre de référence des maladies rares de la thyroïde et des récepteurs hormonaux à l'hôpital d'Angers. Après avoir recherché les informations pour connaître la concentration des excipients dans les nouveaux comprimés, il affirme que ces derniers ne sont pas responsables des troubles observés.

« Les comprimés contiennent moins de 100 mg de mannitol et la quantité absorbée est inférieure à 20 % de la dose ingérée. Le seuil à risque d'effets digestifs est de 1g. Bien sûr on ne peut exclure, à priori, que les nouveaux excipients provoquent de vraies allergies. Mais ces cas seront très rares, compte-tenu de l'expérience large de leur utilisation dans d'autres médicaments. » (72)

Enfin, pour le médecin Dominique Dupagne, il s'agit d'une hypothèse hautement improbable qui ne bénéficie d'aucune preuve scientifique à ce jour. En faisant référence aux contrôles effectués par l'ANSM, selon lui les quantités de mannitol et d'acide citrique contenues dans le comprimé sont insuffisantes pour provoquer des troubles. (71)

3.2.3 « L'effet nocebo »

3.2.3.1 Définition

L'effet nocebo, du latin « je nuirai » est un terme introduit en 1961 par Walter Kennedy. De nature psychologique, il fonctionne selon les mêmes principes que l'effet placebo mais s'oppose à celui-ci qui signifie « je plairai ». En effet, à l'inverse de l'effet placebo qui soulage, l'effet nocebo provoque des symptômes désagréables. Selon le site du Collège National de Pharmacologie Médicale, l'effet nocebo est défini comme « *L'écart négatif constaté entre le résultat thérapeutique observé et l'effet thérapeutique prévisible en fonction des données strictes de la pharmacologie* ».

En pratique, un médicament dont l'image est présentée négativement ou s'il est simplement redouté par le patient, est susceptible de favoriser la survenue d'effets indésirables chez ce dernier.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cet effet, parmi lesquelles : (90)

- L'anxiété, la dépression et la tendance à somatiser
- L'appréhension de développer des effets secondaires
- Des expériences passées négatives qui peuvent conditionner le malade
- Le contexte, notamment les informations négatives de l'environnement médical et psycho-social du patient

3.2.3.2 Une explication à la crise ?

Pour résumer la crise ou tenter d'expliquer l'origine des innombrables plaintes, certains spécialistes se sont heurtés aux patients sur la piste de l'« effet nocebo ».

Un titre dans « *Le Journal du Dimanche* » (JDD) le **19 Novembre 2017** ne va pas manquer de faire réagir les patients et amplifier leur colère. Cette tribune intitulée « *Le faux scandale du Levothyrox* » est cosignée par deux spécialistes : Jacques Young, endocrinologue, et André Grimaldi, diabétologue (Figure 24). L'article présente rapidement les faits avant d'objecter l'effet nocebo qui expliquerait selon eux l'explosion des effets secondaires suivi de l'emballement médiatique. Effet nocebo, qui aurait été amplifié par le rôle des médias et de certains leaders d'opinion sur la perception des médicaments. Pour ces deux spécialistes, « *Même si des symptômes d'hyper- ou d'hypothyroïdie ont été observés, ceux-ci étaient souvent modestes et nécessitaient une simple adaptation des doses administrées aux patients.* »



Figure 24 : Tribune du JDD "Le faux scandale du Levothyrox"

Source : <https://www.upgcs.org/2017/11/20/I-%C3%A9trange-affaire-du-levothyrox-un-simple-faux-ou-un-v%C3%A9ritable-scandale-sanitaire/>

Quelques semaines plus tard, les deux hommes confortent leurs propos dans une nouvelle tribune qui apparaît dans *Le Monde* le **29 Décembre 2017** intitulée « *Le temps de la raison* ». Outre André Grimaldi et Jacques Young, la tribune est cosignée cette fois par trois autres personnalités qui sont Xavier Bertagna, Jean-Louis Wémeau ainsi que Philippe Bouchard, tous endocrinologues. Pour eux, cette crise « invraisemblable » trouve son explication dans l'effet nocebo. Les symptômes cités ne sont dus ni aux excipients, ni à un déséquilibre de la thyroïde et la nouvelle formule est hors de cause.

Dans la continuité du rapport de la mission flash de Jean-Pierre Door, ces deux tribunes vont faire émerger deux mondes parallèles. D'un côté celui des patients toujours plus nombreux ne cessant d'exprimer leur mal-être, et de l'autre « l'élite médicale » convaincue de la bonne qualité de la nouvelle formule et controversant la parole des malades.

Pour le Pr Jean-François Bergmann, « *L'effet nocebo peut induire une vraie maladie* ». Au sujet de la « Crise du Levothyrox » en **Novembre 2017**, il fait part de son analyse sur les symptômes décrits qu'il explique vraisemblablement par l'effet nocebo. Il souligne que l'environnement de la prise médicamenteuse a une importance capitale dans l'effet nocebo qui, selon lui, est indépendant de l'activité pharmacologique : « *Un climat de confiance le fait disparaître, une angoisse médiatisée l'amplifie et l'acutise* ». (89)

Le Docteur Gérard Kierzek lui aussi, évoque l'effet nocebo lors d'une interview au micro d'Europe 1 en **Aout 2017**. Il met en avant l'effet boule de neige : « *Avec une polémique comme cela, il y a un effet qui n'est pas l'effet placebo, mais l'effet nocebo. Par exemple, lorsque l'on ressent des symptômes après avoir lu une notice* ».

Une des hypothèses citées précédemment relatives à l'état psychologique du patient pour illustrer l'effet nocebo est reprise par le Pr Patrice Rodien : « *On peine à expliquer ces symptômes par la biologie. Ils semblent toucher des patients hypersensibles, pour lesquels tout changement de traitement est source de difficulté d'adaptation et d'anxiété. Le scénario peut être résumé ainsi : quelques personnes ont des troubles, parfois liés à un réel déséquilibre hormonal ; ces cas, lorsqu'ils sont révélés, créent un emballement médiatique et déclenchent des réactions d'anxiété chez les plus fragiles* ». A ses yeux, l'effet nocebo de masse a joué un rôle important, même s'il ne nie pas la nécessité d'accompagner attentivement la minorité de patients victimes de réels symptômes. (72)

Le médecin généraliste, Dominique Dupagne, suspecte également que l'effet nocebo puisse partiellement expliquer les problèmes vécus en France avec le nouveau Levothyrox. Dans une chronique sur France Inter le **15 Janvier 2019**, il parle de « *La puissance déroutante de l'effet nocebo* ». En outre, à la différence du Pr Rodien, pour lui l'effet nocebo ne touche pas seulement les plus fragiles : « *L'effet nocebo modifie notre fonctionnement cérébral, notre seuil douloureux, notre métabolisme ou encore nos équilibres hormonaux. Ce n'est pas du « chiqué » et encore moins des manifestations hystériques survenant chez des personnalités fragiles. Tout le monde peut être concerné* ».

Conformément à ses propos, l'effet nocebo, bien réel, n'a rien de dégradant pour les patients qui en sont victimes et dont les symptômes décrits sont loin d'être imaginaires. (91)

Partie 3 : Enquête à l'officine et rôles du pharmacien

1 Enquête à l'officine

1.1 Présentation de l'enquête

1.1.1 Contexte et objectif de l'enquête

Nous sommes en Janvier 2018. Presque un an après l'arrivée de la nouvelle formule dans les pharmacies françaises, la « crise du Levothyrox » n'est toujours pas réglée. Malgré la mise à disposition d'alternatives thérapeutiques sur le marché par l'ANSM, certains patients se plaignent toujours d'effets secondaires. Les autorités sanitaires ont jusqu'ici réalisé une première analyse le 12 Septembre confirmant la bonne qualité de la nouvelle formule et publié le 1^{er} rapport de pharmacovigilance le 11 Octobre. Dans un communiqué résumé par l'Agence France Presse (AFP) le 14 Décembre 2017, Merck vient d'annoncer la fin d'approvisionnement d'Euthyrox en France d'ici fin 2018, alors même que l'ancienne formule devrait progressivement être remplacée par la nouvelle dans l'ensemble des pays européens au cours de l'année.

Thierry Hulot, président de Merck France, conseille à ce moment-là aux malades sous Euthyrox estimés à 100 000 dans le communiqué, de voir au plus vite avec leur médecin pour identifier « une forme pérenne de traitement ».

Au moment où des actions en justice sont toujours en cours, la colère, la révolte et l'angoisse des malades ne faiblissent pas, soucieux de déceler une explication rationnelle à l'origine de leurs effets secondaires et de trouver un traitement qui leur convient.

C'est dans ce contexte que débute mon stage officinal de 6^e année. L'occasion pour moi de m'intéresser de plus près à la crise, en tant que « témoin » au regard du statut de stagiaire.

L'objectif de cette enquête est de réaliser un état des lieux de la crise à l'échelle de la pharmacie dans laquelle j'exerce mon stage, en s'adressant directement aux patients concernés par le traitement thyroïdien. Le but étant d'apprécier le nombre de personnes impactées par le changement de formule, rendre compte de la prise en charge de ces patients à l'officine et enfin connaître leur ressenti personnel concernant la communication accomplie durant la période de changement.

1.1.2 Méthode utilisée

L'étude a été réalisée à la Pharmacie BANVOIE de CHALIGNY (54230) qui est une pharmacie rurale, de Janvier à Aout 2018 : dans un premier temps comme stagiaire de Janvier à Juin puis comme pharmacien entre Juillet et Aout, après avoir validé la 6^e année. Le questionnaire que j'ai moi-même élaboré et qui est disponible en annexe, a été remis aux patients traités par Levothyrox pour leur hypothyroïdie. Pour ceux qui le souhaitent et si le temps le permettait, un entretien était proposé aux patients pour remplir le questionnaire ensemble et échanger de vive voix. Toute l'équipe de la pharmacie a contribué à la distribution des questionnaires.

1.2 Résultats de l'enquête

1.2.1 Population étudiée

La population ayant répondu à l'étude se compose de 73 personnes, dont 62 femmes (85%) et 11 hommes (15%) (Figure 25). Avec un sex ratio de 5,64 soit environ 5 femmes touchées pour 1 homme, les données sont identiques à celles rapportées dans la littérature qui décrit 85% de femmes prenant du Levothyrox en France.

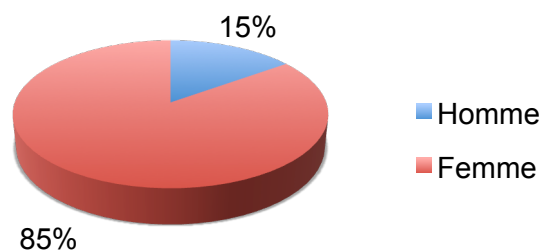


Figure 25 : Répartition des patients par sexe

La tranche d'âge la plus représentée est celle des 60 – 79 ans qui incarnent un peu plus de la moitié des personnes interrogées (53%). Les 40 – 59 ans comptent pour 37% de l'échantillon. Les 10% restants constituent les extrêmes (dont le sujet le plus jeune à 14 ans et le plus âgé à 96 ans) et se partagent presque équitablement.

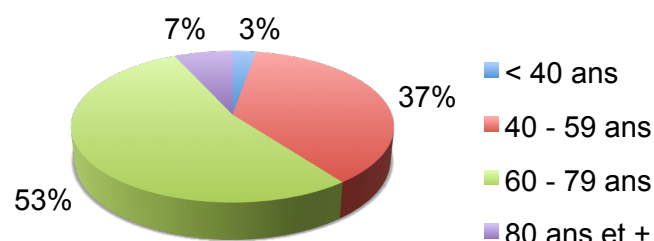


Figure 26 : Répartition des patients par tranche d'âge

Parmi les personnes interrogées, quasiment la moitié (49%) prend du Levothyrox depuis moins de 10 ans. 35% ont recours à ce médicament pour leur trouble thyroïdien depuis au moins 10 ans, et une minorité (16%) depuis plus de 20 ans. 4 réponses n'étaient pas interprétables et n'ont donc pas été conservées.

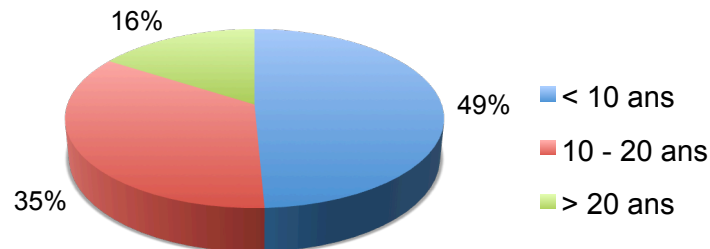


Figure 27 : Nombre d'années sous Levothyrox

Un peu plus de la moitié de l'échantillon (51%) n'a subi aucune ablation de la thyroïde. Parmi les patients concernés par l'intervention, une grande partie (40%) n'a plus du tout de thyroïde et seulement 5% déclare n'avoir eu qu'une ablation partielle.

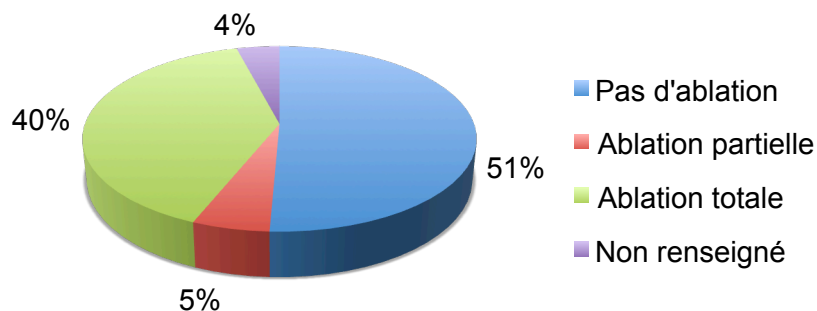


Figure 28 : Ablation de la thyroïde

Plus de la moitié des sujets interrogés (56%) indiquent avoir eu connaissance du changement de formule du Levothyrox en Mars 2017, contre 41% qui l'ignoraient.

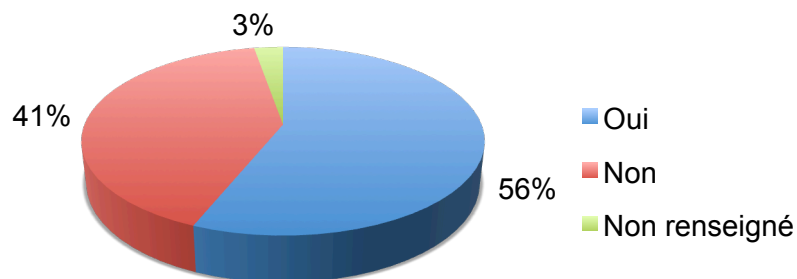


Figure 29 : Connaissance du changement de formule

Chez ces personnes averties, les médias (comprenant la presse, la radio, internet et la télévision comme moyens d'information cités) ont été pour 72% d'entre eux la source d'information principale. Loin derrière, la pharmacie mentionnée par seulement 9% des patients. Puis, cités chacun par deux personnes : le médecin, la couleur de la boîte et l'entourage.

1.2.2 « L'ancien Levothyrox »

Le sujet le plus jeune de l'échantillon âgé de 14 ans avait recours au Levothyrox seulement depuis quelques mois au moment de l'enquête, il n'est donc pas concerné par cette partie.

Pour la majorité des patients ayant répondu à la question, globalement le bon dosage avec l'ancienne formule a été trouvé au bout d'un an ou moins. 3 personnes qui ont signalé des fluctuations de dosage n'ont jamais vraiment été stabilisées avec l'ancienne formule.

Enfin, 23 personnes n'ont pas renseigné de réponse.

Un peu plus des $\frac{3}{4}$ des sujets (76%) ayant répondu à l'étude n'ont pas ressenti d'effets secondaires avec « L'ancien Levothyrox » tandis que seulement 18% font connaître des problèmes de tolérance.

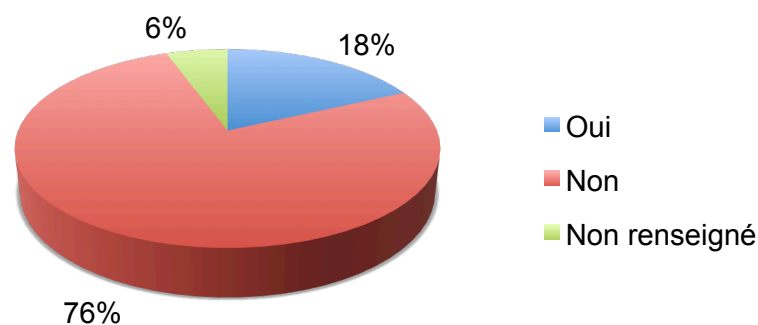


Figure 30 : Effets secondaires avec l'ancienne formule

Parmi ceux impactés, la fatigue est le symptôme le plus cité (5 fois). Viennent ensuite *la perte de cheveux, les palpitations et les douleurs musculaires* cités chacun 2 fois.

Une petite minorité (15%) a eu recours au générique Levothyroxine BIOGARAN. 3 réponses n'étaient pas interprétables et n'ont donc pas été conservées.

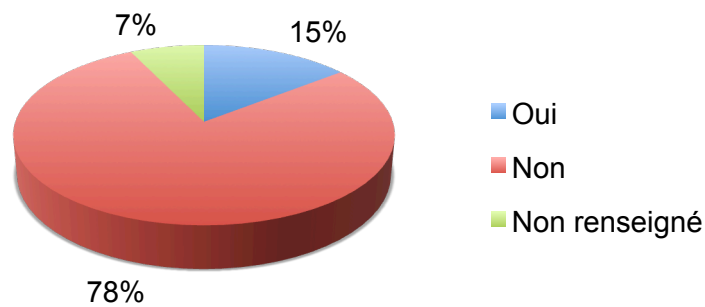


Figure 31 : Prise de Levothyroxine Biogaran

Concernant la tolérance du générique parmi les 10 personnes qui l'ont pris :

- 3 (dont 2 déjà avec l'ancienne formule) déclarent des problèmes de tolérance tels que *fatigue et troubles de l'humeur, crampes, bouffées de chaleur et perte de cheveux*.
- 4 l'ont bien supporté
- 3 n'ont pas renseigné de réponse

Concernant le dosage de l'hormone thyroïdienne (TSH) avec l'ancienne formule, on observe nettement que pour un très grand nombre (82%), les prises de sang dans l'ensemble étaient bonnes. Pour seulement 4% de l'échantillon, les dosages n'étaient pas corrects et enfin 7% signalent des variations du taux de TSH.

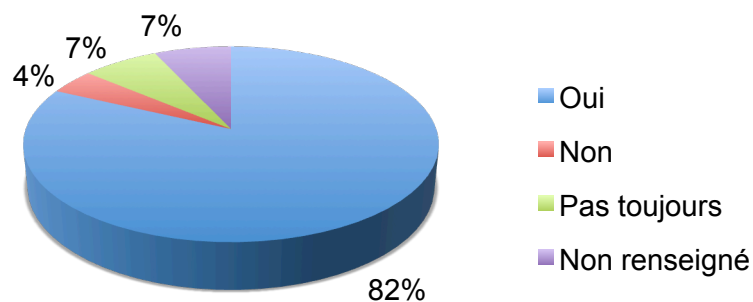


Figure 32 : Dosage de la TSH correct avec l'ancienne formule

1.2.3 Le « nouveau Levothyrox » (sans lactose)

Pour ce qui est du changement de tolérance avec la nouvelle formule, les réponses se partagent quasiment en deux parts égales. Les personnes qui déclarent des effets secondaires prévalent de très peu, 51% contre 49%.

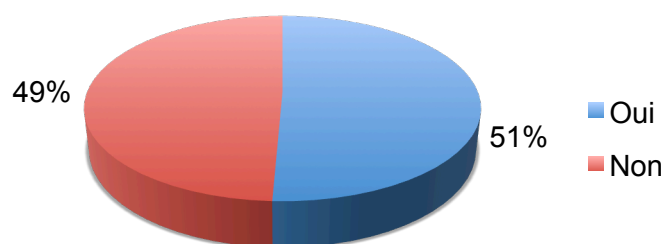


Figure 33 : Effets secondaires avec la nouvelle formule

Parmi les symptômes décrits par les patients affectés par le changement de formule, *la fatigue*, qui a été citée 22 fois, est de loin le principal. En 2^e position, *les vertiges* qui ont été cités 10 fois, puis *les maux de tête* cités 8 fois, *l'insomnie* citée 7 fois et enfin *les douleurs musculaires* citées 6 fois.

A propos du délai d'apparition des effets secondaires, les données ne sont pas exploitables au vu de la variabilité des réponses et du faible effectif pour chacune. En effet, pour certains les symptômes sont apparus « tout de suite » et jusqu'à 5 mois après pour d'autres. En outre, 12 personnes sur 37 atteintes n'ont pas renseigné de réponse.

Seulement ¼ des malades énonce un changement de dosage de l'hormone thyroïdienne (TSH) suite à la prise du « nouveau Levothyrox ».

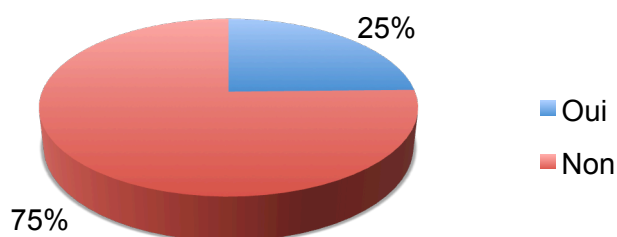


Figure 34 : Modification du taux de TSH avec la nouvelle formule

Avec « Le nouveau Levothyrox », 39 patients sur 73 (environ 53%) ont eu au moins un changement, qu'il s'agisse de tolérance et/ou de résultats biologiques.

Quand il a été demandé au patient vers quel professionnel de santé s'est-il dirigé suite au changement, un certain nombre n'a pas renseigné de réponse (15 sur 39 = 39%). Concernant ceux qui ont répondu, le médecin généraliste domine largement (53%), une faible minorité a mentionné l'endocrinologue (5%) et le cardiologue (3%).

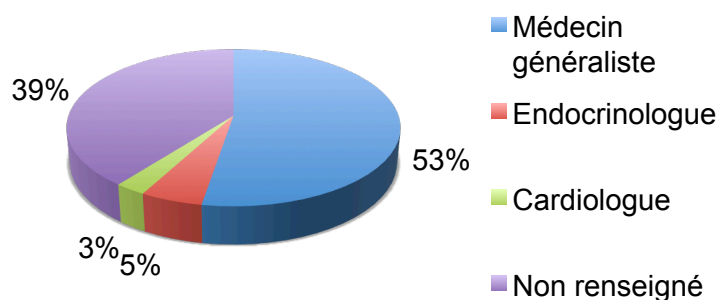


Figure 35 : Professionnel de santé consulté suite au changement avec la nouvelle formule

1.2.4 Les « équivalents » de l'ancien Levothyrox

Dans la population de l'échantillon, seulement 22% ont été amenés à prendre d'autres spécialités à base de levothyroxine autre que la nouvelle formule, ce qui représente 16 personnes sur les 73 au total dont 3 qui n'ont pas signalé de problème avec la nouvelle formule.

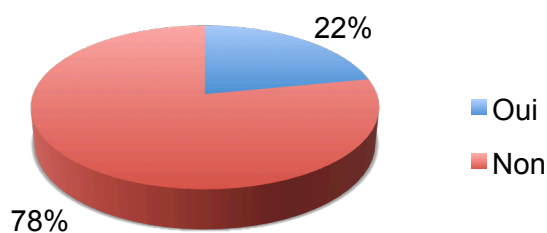


Figure 36 : Prise d'autres spécialités à base de levothyroxine

Parmi les réponses positives, la plupart (65%) se sont pourvus en L-thyroxine. Euthyrox arrive en deuxième position, utilisé par ¼ des patients. Pour finir, Thyrofix a constitué une alternative thérapeutique pour uniquement 10% d'entre eux.

A noter que dans certains cas, un même patient a reçu des dispensations de plusieurs spécialités.

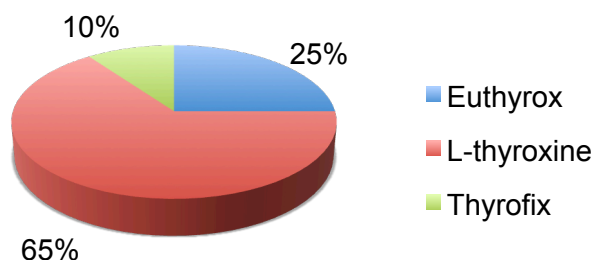


Figure 37 : Spécialités utilisées autres que la nouvelle formule

En ce qui concerne le délai sous lequel les patients ont pu se procurer l'alternative thérapeutique suite à la prescription, celui-ci était généralement rapide. Aucun profil pour cette question ne se détache, les réponses, variables, allant du « jour-même » à « 6 mois ». 4 n'ont pas renseigné de réponse et 2, non exploitables, n'ont pas été conservées.

Concernant EUTHYROX :

- Une personne précise « avoir du se rendre en Allemagne pour l'avoir »
- Une autre personne confie « avoir pu le prendre seulement une seule fois à la pharmacie »
- Enfin, une dernière confesse « l'impossibilité de se procurer le médicament malgré une prescription par le médecin »

Parmi les 16 malades ayant disposé de spécialités alternatives :

- 6 déclarent un changement de tolérance qui concerne uniquement la L-thyroxine : « plus énervée », « vertiges », « nausées », « fatigue », « douleurs musculaires », « perte de cheveux », « moins de sueurs » et « effets positifs ».
- 2 déclarent un changement de résultats biologiques (dosage de la TSH).

1.2.5 Pour finir ...

La dernière partie du questionnaire s'intéresse dans un premier temps au traitement pris par les patients au moment de l'enquête et la bonne ou mauvaise tolérance de celui-ci.

Une nette différence apparaît : 48 patients sur les 73 de l'échantillon étaient au moment de l'enquête, sous « Levothyrox nouvelle formule », ce qui représente une grande majorité (66%).

La proportion de sujets disposant des autres spécialités est très faible :

- 6 personnes sous « L-Thyroxin Henning »
- 1 personne sous « L-thyroxine en gouttes »
- 1 personne sous « Euthyral »
- 1 personne sous « Cynomel » + « L-Thyroxin Henning »

Cependant, 13 patients n'ont pas renseigné de réponse et 3 ont simplement mentionné « L-thyroxine », on peut alors se demander s'il s'agit de la « L-Thyroxin Henning » ou « L-thyroxine en gouttes ».

Au sein des personnes ayant précisé leur traitement thyroïdien actuel, pratiquement la moitié de l'échantillon (46%) indique avoir un traitement qui leur convient dans l'ensemble, contre 3% seulement qui répondent négativement. Une part importante (51%) n'a tout de même pas répondu. Enfin, 6 réponses n'étaient pas exploitables et n'ont donc pas été conservées.

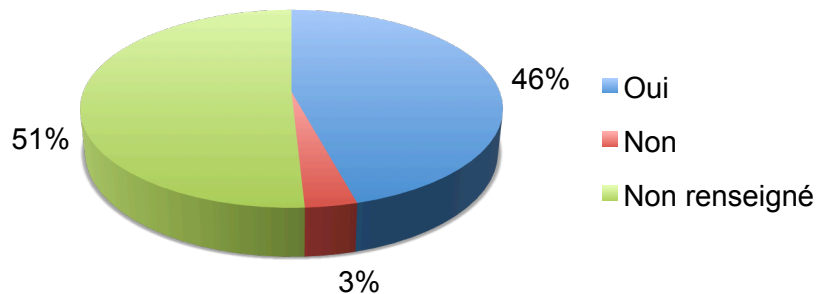


Figure 38 : Tolérance du traitement au moment de l'enquête

Dans un deuxième temps, il a été demandé aux patients leur avis sur la communication qui a été faite tout au long de la période de changement par les médecins, les médias / ministre de la santé et enfin à la pharmacie. Sous forme de questions ouvertes, ils étaient libres de répondre et exprimer leur ressenti.

Pour simplifier l'interprétation des réponses, celles-ci ont été classées en deux catégories : « Communication présente » et « Communication absente / insuffisante ».

Communication par les médecins :

44% des patients interrogés ont mis en évidence une certaine communication de la part de leur médecin lors de la période de changement tandis qu'un peu plus de la moitié (56%) note une absence de communication ou une communication insuffisante.

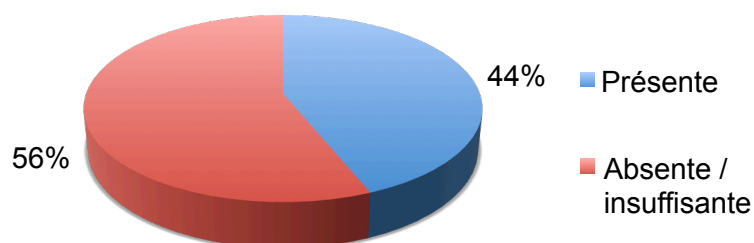


Figure 39 : Communication par les médecins

Communication par les médias et la ministre de la santé :

Relativement aux médias et à la ministre de la santé, les réponses se partagent quasiment équitablement en deux avec un léger avantage pour une communication présente selon 51% des patients.

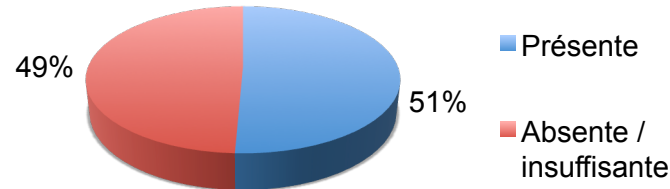


Figure 40 : Communication par les médias et la ministre de la santé

Les commentaires des patients, pour la plupart négatifs, sont nombreux :

- « Nulle, changement appris à la radio », « Trop de communication négative »
- « Déplorable ! Des infos contradictoires qui ont semé le doute et tari ma confiance »
- « Effrayant », « Confus », « Alarmiste », « Coup de commerce », « Que des conneries »
- « Mauvaise communication, pas prévenu des effets secondaires »
- « Trop grosse médiatisation des « problèmes » que posait la nouvelle formule par des journalistes non formés scientifiquement. Avant cela, il n’y avait eu aucune communication »
- « Ils se sont affolés pour pas grand chose et ont affolé la population »
- « La ministre de la santé ne s’est pas trop mouillée et lorsque des personnes connues se sont manifestées, les choses ont enfin bougé »
- « Beaucoup de bruit, ils en ont trop fait », « Beaucoup de pub, ont découragé du monde »
- « Manque de considération et obstination du gouvernement »

Communication à la pharmacie :

Enfin, et c’est ce qui nous intéresse le plus, l’avis des patients quant à la communication accomplie à la pharmacie lors du changement de formule. On remarque que les réponses sont toutes autres, puisque plus de la moitié (67%) manifestent une communication absente ou insuffisante de la part des membres de l’équipe.

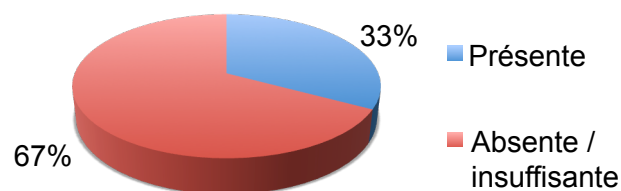


Figure 41 : Communication à la pharmacie

Les commentaires des patients, peu nombreux, témoignent d'un manque d'information délivré aux professionnels de santé se traduisant par un manque de communication à la pharmacie :

« Il n'y a pas eu de communication car ils n'étaient pas informés de ce changement »

« Ma pharmacie ne savait pas qu'une nouvelle formule avait été mise en vente »

« Ils n'ont rien dit à la pharmacie car ils ne savaient pas »

« Je pense qu'au départ il y a eu un manque de communication et ce pour l'ensemble des professionnels (médecins et pharmaciens), de ce fait ces professionnels n'ont pas pu être un soutien pour les patients, comme moi qui ne comprenaient pas ce qui leur arrivait ... »

Cependant, plusieurs personnes ont spécifié une « bonne communication » à la pharmacie.

Pour clore le questionnaire, il a été demandé aux patients s'ils avaient trouvé un professionnel de santé à leur écoute, question qui concernait plus particulièrement ceux impactés par le changement de formule.

La réponse s'est révélée positive pour la majorité d'entre eux (63%), alors que 12% ne se sont pas sentis suffisamment compris ou écoutés par un membre du corps médical.

4% déclarent ne pas en avoir eu besoin.

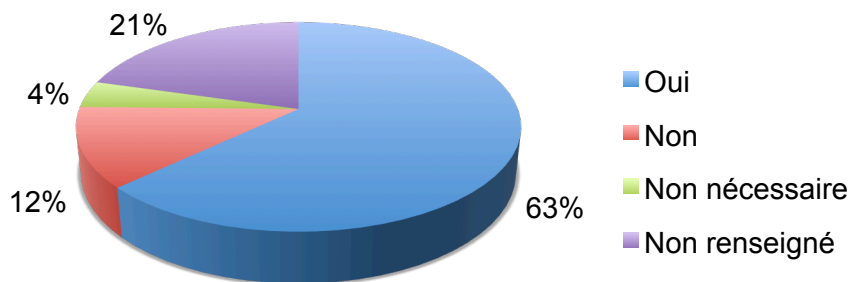


Figure 42 : Professionnel de santé à l'écoute

Au cœur des 46 sujets ayant répondu positivement, certains ont précisé le type de professionnel de santé. Le médecin généraliste est de loin le plus cité (64%), suivi par le pharmacien comptant pour 28% des voix. Le chirurgien, le gynécologue et l'endocrinologue n'ont été cités chacun qu'une seule fois.

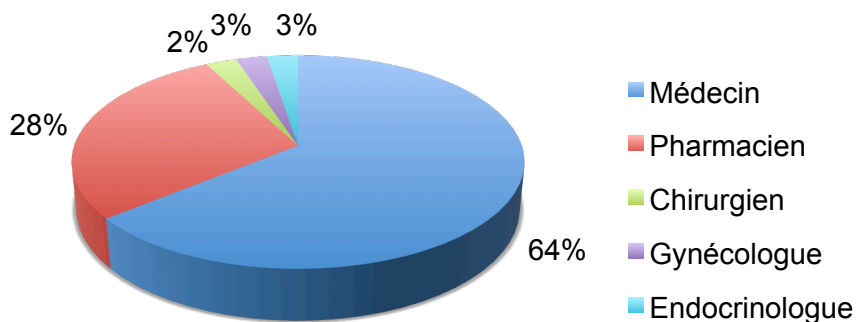


Figure 43 : Type de professionnel de santé à l'écoute

1.3 Limites de l'enquête

Les réponses à l'enquête sont basées sur le volontariat, certaines personnes n'ont donc pas souhaité répondre au questionnaire, même si ce nombre reste minime.

Ensuite, le remplissage du questionnaire s'est déroulé de trois façons selon les patients :

- Par moi-même lors d'un entretien OU
- Au comptoir par un membre de l'équipe ou le patient lui-même OU
- Au domicile du patient

Le remplissage effectué au domicile du patient sans « contrôle » par un membre de l'équipe a pu donner lieu à des erreurs de compréhension dans les questions et réponses attendues.

Pour finir, avec le recul, quelques erreurs dans la réalisation du questionnaire peuvent être relevées :

- La proposition uniquement du générique Biogaran et non également de Ratiopharm
- Dans la partie « Les équivalents » de l'ancien Levothyrox :
 - L'intitulé « Les équivalents » n'est pas exact puisque L-Thyroxine n'est pas un équivalent mais une autre spécialité à base de levothyroxine, ainsi que pour Thyrofix qui est le générique grec d'Euthyrox
 - La mention « L-Thyroxine » a pu porter confusion entre « L-Thyroxin Henning » et « L-thyroxine gouttes ».
- L'absence de choix entre « Oui » ou « Non » à certaines questions m'a posé problème dans un premier temps lors de l'analyse du questionnaire. Il s'agit notamment de la partie « Le nouveau Levothyrox » avec la question 1 ainsi que la partie « Les équivalents de l'ancien Levothyrox ».

1.4 Interprétation et discussion

Dans l'échantillon, la proportion de sujets âgés est plus importante que celle des sujets jeunes, avec la tranche d'âge des 60-79 ans la plus représentée (53%). Ceci peut s'expliquer en partie par le type de pharmacie dans laquelle l'enquête a été réalisée, c'est à dire une pharmacie rurale. Par ailleurs, comme nous l'avons évoqué précédemment, l'âge de la population utilisatrice de levothyroxine a tendance à augmenter, avec une proportion d'utilisateurs âgés de 65 ans et plus passant de 36,4 % en 2006 à 42,2 % en 2012. Enfin, en 2012, 10,6% des sujets de 65 ans et plus ont eu au moins une délivrance de lévothyroxine.

Plus de la moitié des patients interrogés se traitent avec Levothyrox pour leur problème de thyroïde depuis au moins 10 ans dont 16% depuis plus de 20 ans. Le traitement, une fois débuté, est pris généralement pendant de longues années voire à vie, notamment pour ceux qui n'ont plus du tout de thyroïde (ablation totale) pour qui la prise d'hormones thyroïdiennes est chaque jour indispensable. Cette situation concerne une grande partie des patients du questionnaire, soit 40%. « L'ancien Levothyrox » était donc utilisé depuis un certain nombre d'années par la plupart des patients, habitués à cette formulation spécifique.

Pour la question relative à l'information sur le changement de formule, les résultats sont surprenants. Tout d'abord, concernant le nombre de personnes informées, celui-ci étant seulement un peu plus élevé que la moitié (56%). Le réel problème se pose lorsque les patients évoquent les médias comme source d'information lors du changement de formule dans 72% des cas, contre seulement 9% par le pharmacien.

Ces chiffres témoignent dans un premier temps d'un manque d'information certain envers les patients, lorsqu'on sait qu'il s'agit non pas d'un générique mais d'une substitution d'un médicament pris par près de 2,9 millions de patients en France. *A posteriori*, on s'aperçoit que le pharmacien est loin d'avoir été la source d'information de ce changement, à la différence des médias qui ont joué un rôle capital, s'emparant de l'affaire suite aux plaintes de célébrités.

« L'ancien Levothyrox » :

Le Levothyrox est un médicament qui nécessite parfois du temps pour trouver le bon dosage propre à chacun du à son microdosage, avant de trouver une stabilité clinique et biologique. Dans le questionnaire, on se rend compte que pour « l'ancienne formule », les patients ont en effet trouvé le bon dosage au bout de plusieurs mois.

Pour une grande majorité (environ 80%), il n'y avait pas d'effets secondaires et une TSH dans les normes ; on peut donc en déduire que d'une manière générale, le médicament était très bien toléré. La fatigue qui a été citée comme principal effet secondaire avec l'ancienne formule et le générique, est véritablement présente dans 99% des cas dans l'hypothyroïdie. Le faible pourcentage (15%) de ceux ayant bénéficié du générique Biogaran peut sans doute se justifier par le nombre d'années restreint de la mise sur le marché de celui-ci (2009 à 2016) et la mise en garde en 2010 par l'AFSSAPS à l'époque sur les complications de la substitution.

« Le nouveau Levothyrox » (sans lactose) :

On observe à l'échelle de la pharmacie, qu'il y a pratiquement autant de sujets impactés que non impactés d'un point de vue clinique avec la nouvelle formule ; ce qui représente tout de même un nombre conséquent de patients. Les symptômes principalement décrits (*vertiges, maux de tête, insomnie, douleurs musculaires*), avec *la fatigue* là encore comme symptôme dominant, sont les signes de l'hypométabolisme dans l'hypothyroïdie.

Pour le délai d'apparition des effets secondaires, le deuxième rapport de pharmacovigilance avait mentionné dans un cas sur deux, la survenue des effets en moyenne dans un délai inférieur à un mois suivant le passage à la nouvelle formule. Il n'a pas été possible pour l'enquête d'interpréter de manière significative les résultats à cette question au vu du faible nombre de réponses et de la variabilité de ces dernières.

Si la moitié de l'échantillon a subi un changement de tolérance au niveau des signes cliniques, il en est tout autre pour les résultats biologiques. Par le fait, seulement ¼ des patients ont été confrontés à une modification du taux de l'hormone thyroïdienne (TSH). Dans le deuxième rapport également de pharmacovigilance, il était stipulé que pour 2/3 des cas documentés, les effets indésirables survenaient sans déséquilibre thyroïdien biologique (TSH dans les normes). Au sein de l'enquête que nous avons réalisée, les données sont sensiblement les mêmes puisque sur les 37 patients touchés par les effets secondaires, 21 n'ont pas eu de changement du taux de TSH.

Parmi ces 37 patients qui ont eu des effets secondaires avec la nouvelle formule :

- 7 éprouvaient des effets secondaires avec l'ancienne formule
- 18 ont subi une ablation complète de la thyroïde dont 4 qui signalent des effets secondaires avec l'ancienne formule et 17 ont encore leur thyroïde

→ Dans le cas d'une ablation totale, du fait de l'absence de production d'hormones thyroïdiennes, le patient est probablement stabilisé plus rapidement après avoir trouvé le bon dosage.

En revanche, pour les patients qui n'ont pas subi d'ablation, la thyroïde produit encore des hormones thyroïdiennes. Par conséquent, les fluctuations peuvent être plus nombreuses et le temps pour le patient de trouver le dosage qui lui convient, plus long.

Force est de constater que pour les patients concernés, l'impact du changement de formule a été beaucoup plus important à l'échelle des signes cliniques que des résultats biologiques. Néanmoins, certaines personnes ont précisé dans l'enquête leur doute sur l'attribution des symptômes au nouveau Levothyrox.

Pour évaluer la prise en charge des patients atteints par le changement de formule, il a été demandé à ces derniers vers quel professionnel de santé se sont-ils tournés pour en parler. Pour commencer, on remarque que près de 40% n'ont pas souhaité répondre, on peut alors se demander si ces patients n'ont pas osé en parler ou n'en ont pas ressenti le besoin. Ensuite, pour ceux qui ont répondu, on découvre que plus de la moitié se sont rendus chez leur médecin généraliste pour témoigner de leurs symptômes mais surtout que le pharmacien n'a pas été cité une seule fois.

« Les équivalents de l'ancien Levothyrox » :

Quasiment ¼ des patients ont utilisé des alternatives thérapeutiques, dont le « L-thyroxine » (que l'on peut interpréter comme « L-Thyroxin Henning ») qui a été le plus rapporté mais moins bien toléré qu'Euthyrox.

Si l'on regarde le classement des 3 alternatives proposées dans le questionnaire en fonction de la proportion d'utilisateurs, l'ordre est le même que celui présenté dans un rapport d'étude de l'ANSM du 2 Mai 2018 (92). Ce dernier stipule qu'entre Octobre et Décembre 2017 :

- L-Thyroxin Henning est le plus utilisé avec 11,2% de personnes utilisatrices
- Euthyrox est en 2^e position avec 5,5% de personnes utilisatrices
- Thyrofix se place en dernier avec 0,4% de personnes utilisatrices

De plus, les résultats de cette étude indiquent entre Octobre et Décembre 2017 :

- **15,5% des utilisateurs qui ont initié au moins 1 spécialité parmi L-Thyroxin Henning, Euthyrox et Thyrofix**
- 89,8% de personnes utilisatrices du Levothyrox nouvelle formule
- Parmi les nouveaux utilisateurs de levothyroxine :
 - o 12,8% qui ont utilisé au moins 1 spécialité parmi L-Thyroxin Henning, Euthyrox et Thyrofix
 - o 83% qui ont utilisé Levothyrox nouvelle formule

Au vu du faible recours aux spécialités autres que la nouvelle formule et notamment Euthyrox comparé à la proportion de patients touchés, plusieurs interprétations sont possibles. Premièrement, on peut émettre l'idée que malgré le changement suite au passage à la nouvelle formule, certains patients n'ont pas jugé opportun de disposer d'un autre médicament, peut-être dans l'espoir que les symptômes « s'atténuent » voire disparaissent avec le temps. Aussi, peut-être que certains patients étaient désireux de changer de traitement mais n'ont pas eu l'accord de leur médecin et donc pas de prescription. Enfin, sans doute que les stocks limités et parfois même les ruptures ont joué un rôle et ainsi empêché les patients de se procurer ces médicaments.

Pour finir ... :

On s'aperçoit que pour une grande majorité (48 patients), la nouvelle formule du Levothyrox représente leur traitement actuel pour l'hypothyroïdie au moment de l'enquête à l'officine.

Parmi eux :

- 19 avaient déclaré des effets secondaires avec cette nouvelle formule
- 20 affirment bien la tolérer, 26 ne le précisent pas, et 2 la supportent mal.

Compte tenu des données, l'hypothèse que la nouvelle formule puisse finalement convenir au fil du temps malgré les effets secondaires de départ n'est pas à écarter. Toutefois, une part importante (51%) n'a pas spécifié la bonne tolérance ou non du traitement quand celui-ci était renseigné, toutes spécialités confondues. Peut être n'ont-ils pas osé avouer que le traitement ne leur convenait pas ?

A l'égard de la communication, le but était de discerner l'information délivrée aux patients dans un premier temps lorsque la nouvelle formule a été disponible sur le marché puis rendre compte de la prise en charge de ces derniers si mauvaise tolérance il y avait.

Lors de l'analyse des réponses, le constat est bien réel : le sentiment d'avoir obtenu des informations en amont et/ou une prise en charge par la suite est moins prononcé chez les patients, qu'il s'agisse du médecin ou du pharmacien.

Cela est d'autant plus marqué pour le pharmacien lorsque 67% des patients n'ont pas perçu de communication quelconque de la part de celui-ci, mettant en avant l'absence d'information précise délivrée aux professionnels de santé en amont. Les médecins généralistes et pharmaciens sont au plus proche de leurs patients pour lesquels ils connaissent le dossier médical ; ils ont donc une place capitale dans le suivi de la santé de ces derniers. En outre, les commentaires ont été nombreux au sujet des médias et de la ministre de la santé.

La communication, présente selon la moitié de l'échantillon, a été perçue comme essentiellement négative avec un côté alarmiste et excessif. On peut, à travers ces réponses, s'interroger sur le rôle et l'impact des médias de nos jours et dans cette crise.

La dernière question du sondage interrogeait le patient sur son sentiment d'avoir trouvé un professionnel de santé à son écoute. La « bonne nouvelle » est que pour une grande partie (63%) la réponse est positive. Malgré tout, beaucoup de personnes se sont rendues chez leur médecin généraliste et seulement 28% ont saisi une attention de la part du pharmacien. Selon moi, le pharmacien devrait être davantage de recours dans une telle situation, mais plusieurs problèmes, qui ont été vraisemblablement un frein dans cette affaire, se posent. Tout d'abord, les médecins et pharmaciens ne sont pas assez formés pour gérer ce type d'événement sanitaire, réagir dans l'urgence et ainsi prendre en charge correctement le patient. D'autre part, l'information sur la nouvelle formule lors de son apparition en pharmacie et la gestion du patient n'a pas été suffisamment claire et complète, ce qui n'a pas permis au pharmacien de rassurer le patient et d'être un soutien pour lui.

2 Rôles du pharmacien d'officine

Le pharmacien, durant toute cette polémique, a porté plusieurs casquettes à la fois.

En commençant par la réception des recommandations liées au changement de formule, jusqu'à la gestion des stocks et approvisionnements, en passant par la gestion des effets indésirables et le suivi des directives évolutives au cours de la crise, le pharmacien, en première ligne face au patient, a été au cœur de la crise sanitaire.

2.1 Gestion des recommandations

Dans un premier temps, les autorités sanitaires ont averti les professionnels de santé de l'arrivée de la nouvelle formule du Levothyrox accompagné de directives officielles, également présentes tout au long de la mise à disposition des autres alternatives thérapeutiques. Le pharmacien a ainsi dû gérer ces différentes recommandations.

2.1.1 L'arrivée de la nouvelle formule

L'information concernant l'arrivée de la nouvelle formule du médicament a été transmise via une lettre destinée aux professionnels de santé le 27 Février 2017, par Valérie Léto, pharmacien responsable de Merck Serono, sous l'autorité de l'ANSM. Voici ci-après la lettre au complet que nous allons voir en détail pour mieux comprendre le défaut d'information reconnu dès le début de la crise par à la fois la ministre de la santé et le directeur général de l'ANSM.

Lettre aux professionnels de santé

27 Février 2017

LEVOTHYROX® (levothyroxine) comprimés sécables nouvelle formule : suivi des patients à risque pendant la période de transition

Information destinée aux médecins généralistes, endocrinologues, pédiatres, chirurgiens ORL, gynécologues obstétriciens, cardiologues, gériatres, pharmaciens officinaux et hospitaliers.

Madame, Monsieur, Cher confrère,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), le laboratoire Merck souhaite porter à votre connaissance les informations suivantes.

Résumé

- Une nouvelle formule de Levothyrox® comprimés sécables est mise à disposition à partir de fin mars 2017
- Elle se caractérise par une amélioration de la stabilité en substance active durant toute la durée de conservation du produit et par la suppression d'un excipient à effet notoire, le lactose.
- **Les modalités de prise et de suivi sont inchangées hormis pour les patients à risque pour qui un suivi spécifique et un contrôle de l'équilibre thérapeutique est recommandé.**
- Il est rappelé que le Levothyrox® est un produit à marge thérapeutique étroite.

Pour les médecins prescripteurs :

- Pour les patients à risque : confirmer le maintien de l'équilibre thérapeutique par une évaluation clinique et biologique.

Pour les pharmaciens :

- Les codes CIP et UCD sont modifiés
- La présentation des boîtes et les couleurs sont modifiées selon les dosages
- **La mise à disposition des nouvelles boîtes se fera au fur et à mesure de l'écoulement des stocks** des anciennes boîtes, dosage par dosage. A réception des nouvelles boîtes, les pharmacies sont invitées à les mettre à disposition auprès des patients, uniquement après écoulement des stocks des anciennes boîtes.
- Il est recommandé de limiter la coexistence des anciennes et nouvelles boîtes
- **Il est nécessaire d'informer les patients** du changement de couleur des boîtes et des blisters de la plupart des dosages et de l'importance de terminer leur stock de l'ancienne formule **AVANT de passer à la nouvelle formule, pour ne plus changer ensuite.**

Informations complémentaires de sécurité et recommandations

Levothyrox® est prescrit dans le traitement des hypothyroïdies (insuffisance de sécrétion de la glande thyroïde) et des circonstances associées ou non à une hypothyroïdie où il est nécessaire de freiner la sécrétion de TSH (hormone stimulant la glande thyroïde).

La lévothyroxine sodique est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite. Lors de la phase de transition, il est recommandé 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

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

Figure 44 : Lettre aux professionnels de santé 1/2

les personnes âgées ; et dans certaines situations pour lesquelles l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à atteindre.

- Chez ces patients, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique et biologique (contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la transition sauf chez les femmes enceintes où un dosage toutes les 4 semaines est recommandé).
- Le dosage de TSH permet à lui seul de confirmer le maintien de l'euthyroïdie et s'inscrit dans la surveillance habituelle de l'hormonothérapie substitutive conformément au RCP.
- Un dosage de la T4I reste justifié dans certaines conditions particulières notamment en cas d'insuffisance antéhypophysaire.

Les caractéristiques et les codes CIP et UCD des présentations sont modifiés en conséquence, comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

	CIP	UCD	Ancienne couleur boîte et blister *	Nouvelle couleur boîte et blister *
Levothyrox 25 µg	3400930065556 (30 cps) 3400930065570 (90 cps)	3400894232513	Vert foncé	Vert foncé
Levothyrox 50 µg	3400930065662 (30 cps) 3400930065686 (90 cps)	3400894232681	Orange	Gris
Levothyrox 75 µg	3400930065785 (30 cps)	3400894232742	Violet	Violet
Levothyrox 100 µg	34009300 65891 (30 cps)	3400894232162	Rose	Bleu
Levothyrox 125 µg	3400930066010 (30 cps)	3400894233343	Jaune	Bleu clair
Levothyrox 150 µg	3400930066188 (30 cps)	3400894232223	Bleu foncé	Rouge
Levothyrox 175 µg	3400930066249 (30 cps)	3400894232391	Vert-bleu	Orange
Levothyrox 200 µg	3400930023341 (30 cps)	3400894232452	Rouge	Rouge foncé

*Voir Q&A sur le site de l'ANSM

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement.

Par ailleurs, tout signalement de risque d'erreur médicamenteuse, d'erreur potentielle ou d'erreur avérée sans effet indésirable, inhérent aux médicaments peut être transmis directement au Guichet Erreurs Médicamenteuses.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Information médicale

Pour toute information, vous pouvez prendre contact avec le laboratoire Merck Santé s.a.s - Information médicale et Pharmacovigilance, au numéro suivant : 0800 888 024 (Service & Appels gratuits)

Nous vous remercions de prendre en compte cette information.

Valérie LETO-ESPIRAT

Pharmacien Responsable Merck Serono s.a.s.



Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

Figure 45 : Lettre aux professionnels de santé 2/2

Tout d'abord, comme on peut le lire dans le titre en gras, l'information porte essentiellement sur le **suivi des patients à risque pendant la période de transition**.

Ensuite, dans le résumé, il est mentionné la période d'arrivée de la nouvelle formule en pharmacie (fin mars 2017) ainsi que ses caractéristiques, à savoir une meilleure formule que l'ancienne avec la suppression du lactose comme excipient à effet notoire.

Or, il n'est pas précisé le remplacement du lactose par les deux autres excipients : le mannitol et l'acide citrique.

La nouvelle formulation en apparence n'a pas de quoi alerter puisque comme il est écrit en gras : « **Les modalités de prise et de suivi sont inchangées hormis pour les patients à risque pour qui un suivi spécifique et un contrôle de l'équilibre thérapeutique est recommandé** ». Il est donc préconisé de « surveiller » uniquement les patients à risque qui incluent :

- Les patients sous traitement pour un cancer de la thyroïde
- Les patients avec une maladie cardiovasculaire
- Les femmes enceintes
- Les enfants
- Les personnes âgées
- Les patients pour qui l'équilibre thérapeutique a été difficile à atteindre

Enfin, le résumé rappelle la spécificité du Levothyrox® en tant que médicament à marge thérapeutique étroite, ce qui signifie que de faibles différences de dose ou de concentration entraînent un risque de différence de sécurité ou d'efficacité. L'adaptation de posologie et le suivi du patient sont donc indispensables pour ce type de médicament, sans quoi dans certains cas le patient peut ressentir des effets secondaires importants.

La suite de la lettre porte sur les recommandations spécifiques aux médecins prescripteurs ainsi qu'aux pharmaciens. Là encore pour les médecins, il est recommandé de confirmer le maintien de l'équilibre thérapeutique uniquement pour les patients à risque.

Pour les pharmaciens :

- Les nouveaux codes produits pour la facturation sont fournis.
- Ils sont informés du changement de présentation de la boîte ainsi que des couleurs selon les dosages.
- Il est recommandé de mettre à disposition des patients la nouvelle formule seulement après écoulement des stocks de l'ancienne, afin de limiter la coexistence des deux.

- Pour finir, à propos de l'information à délivrer aux patients, et c'est ce point précis qui nous intéresse davantage, les autorités de santé mettent l'accent uniquement sur le **changement de couleur de boîtes et de blisters**.

Comparaison des boîtes entre l'ancienne et la nouvelle formule : (Figure 46)

Lorsque l'on compare les boîtes de l'ancienne (boîte à gauche) et la nouvelle (boîte à droite) formule, la différence n'est pas marquante. Pour un même dosage, outre le changement de couleur, les packagings sont sensiblement les mêmes à quelques différences près :

- L'image du papillon représentant la thyroïde légèrement modifiée avec un rond autour
- Le nom du laboratoire fabricant légèrement modifié lui aussi inscrivant « Merck » à la place de « Merck Serono »



Figure 46 : Comparaison des boîtes entre l'ancienne et la nouvelle formule



Figure 47 : Comparaison des boîtes avant et après changement de couleur

2.1.2 Les alternatives thérapeutiques

Les autorités sanitaires vont adresser, tout au long de la crise, des recommandations aux professionnels de santé et notamment aux pharmaciens.

❖ **Lors de la première importation d'Euthyrox le 2 Octobre 2017 : (94)**

La délivrance ne peut se faire que sur présentation d'une ordonnance qui :

- Est valable seulement si elle est établie après le 14 Septembre 2017
- Est valable seulement avec le nom « EUTHYROX » mentionné spécifiquement
- N'est pas valable avec la mention « Alternative au Levothyrox »

Les boîtes d'Euthyrox ne peuvent pas faire l'objet d'un déconditionnement.

Avant la délivrance d'Euthyrox :

- Etre vigilant au risque de confusion entre « Euthyrox » et « Euthyral » (T3 + T4)
- Vérifier dans l'historique local ou le Dossier Pharmaceutique (DP) (si le patient en possède un) l'absence d'une récente dispensation d'Euthyrox
- Remettre au patient la notice traduite en français (le médicament étant importé d'Allemagne, les mentions écrites sur les boîtes et la notice sont logiquement en allemand)
- Informer le patient qu'il s'agit d'un traitement provisoire pour 3 mois (boîte de 100 comprimés)
- Utiliser les codes CIP mis à disposition pour la facturation

❖ **Lors de la mise à disposition de L-Thyroxin Henning le 16 Octobre 2017 : (28)**

Les recommandations transmises aux pharmaciens sont sensiblement les mêmes que celles pour Euthyrox, à savoir :

- Une notice traduite en français remise au patient
- Le nom « L-Thyroxin Henning » mentionné spécifiquement

❖ **Lors de l'information transmise aux professionnels de santé à travers un document mis en ligne par l'ANSM faisant le point sur la diversification de l'offre thérapeutique pour les patients atteints de troubles de la thyroïde en Mai 2018 : (95)**

Information aux pharmaciens

- ◆ Inviter les patients présentant des effets indésirables à consulter leur médecin qui adaptera, si besoin, le traitement avec les alternatives aujourd'hui disponibles
- ◆ Rappeler aux patients que leur traitement ne doit, en aucun cas, être arrêté ou modifié sans avis médical
- ◆ Pour les patients se présentant avec une ordonnance mentionnant une des alternatives au Levothyrox nouvelle formule:
 - > Consulter le dossier pharmaceutique du patient (si celui-ci en a un) pour le conseiller si une dispensation parallèle récente de l'une de ces alternatives thérapeutiques a déjà été effectuée
 - > Pour L-Thyroxin Henning et Euthyrox: lui remettre la notice traduite en français mise à votre disposition par le laboratoire ou le grossiste répartiteur; pour la facturation, utiliser le code CIP du conditionnement délivré mis à votre disposition
 - > Le Levothyrox nouvelle formule ne doit pas être substitué par Euthyrox
 - > Pour Euthyrox, des quantités supplémentaires seront mises à disposition mi-décembre 2017 pour les patients ayant bénéficié d'une première prescription depuis mi-octobre et qui n'auraient pas encore été orientés vers les autres spécialités désormais disponibles en France
 - Seules les ordonnances mentionnant spécifiquement la spécialité « Euthyrox » donneront lieu à la dispensation de cette spécialité.
 - > Concernant Thyrofix (générique du Levothyrox), 4 dosages sont disponibles (25, 50, 75 et 100 µg) en comprimés non sécables.

❖ Lors de l'annonce de la fin d'Euthyrox en France en Septembre 2020 : (96)

- Soumettre aux patients traités par Euthyrox d'ouvrir un DP
- Renseigner le DP lors d'une dispensation d'Euthyrox, dans le but d'être vigilant sur les stocks et permettre aux autorités sanitaires d'identifier les reports sur les spécialités alternatives
- Consulter le DP-Rupture pour s'informer sur les stocks d'Euthyrox
- Informer le patient sur l'arrêt de commercialisation d'Euthyrox et la nécessité de consulter son médecin pour changer de traitement.

Pour les spécialités Thyrofix et Tcaps, aucune directive officielle n'a été donnée pour ce qui est des modalités de délivrance par les pharmaciens.

2.2 Gestion de la pharmacovigilance

2.2.1 Définition de la pharmacovigilance

Selon la définition de l'ANSM, « *La pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit avéré ou potentiel.* »

En théorie, elle repose sur le recueil de signalements spontanés d'effets indésirables qui peuvent être faits par les professionnels de santé, les industriels, les associations de patients et le patient lui-même. En France, les effets indésirables sont dans un premier temps déclarés par les professionnels de santé aux 31 CRPV situés dans des structures hospitalières puis enregistrés et évalués avant d'être transmis à l'ANSM qui coordonne l'ensemble du système. Pour le patient qui souhaite déclarer spontanément un effet secondaire d'un médicament, un formulaire de déclaration est disponible sur le site de l'ANSM.

2.2.2 Prise en charge du patient à l'officine

Durant la crise, les pharmaciens se sont retrouvés en première ligne pour répondre à des patients qui leur décrivaient globalement tous les mêmes symptômes. Nous avons vu précédemment que dans le cas de la pharmacie où l'enquête a été réalisée, aucun des patients impactés par le changement de formule ne s'est dirigé vers le pharmacien pour en parler. Parmi ceux qui ont répondu à la question, plus de la moitié se sont rendus chez leur médecin traitant pour témoigner d'un changement. Étonnamment, l'équipe officinale confirme pourtant les confidences et les plaintes de patients à la pharmacie au sujet de leurs symptômes suite au passage à la nouvelle formule.

Le pharmacien, lors de cette période de changement, a donc dû gérer au mieux les plaintes des patients impactés par le changement de formule. Il s'est retrouvé face à des patients inquiets, incompris, angoissés, parfois même révoltés et en colère.

Pour ce faire, l'attitude première à adopter de la part du pharmacien est **l'écoute du patient**. Celui-ci est au centre du travail du pharmacien et au cœur de la santé. Par conséquent, le pharmacien se doit d'encadrer le patient, le rassurer. Il ne doit pas nier ses symptômes, ni le juger.

Par la suite, pour éliminer toute cause responsable des effets secondaires autre que le Levothyrox nouvelle formule, le pharmacien peut **questionner le patient** :

- Dans un premier temps en s'intéressant de plus près aux symptômes décrits par celui-ci, bien que pour une grande majorité les effets déclarés étaient « modestes » et peu spécifiques. *Par exemple, un mal de tête, cité de nombreuses fois par les patients, peut éventuellement cacher une hypertension artérielle négligée.*
- Dans un deuxième temps, le pharmacien peut interroger le patient ou consulter le DP sur la prise d'autres médicaments. Ainsi, il est possible que les symptômes décrits proviennent de la prise récente d'un nouveau médicament ou d'une interaction médicamenteuse entre deux ou plusieurs médicaments.

Dans la pharmacie où l'enquête a été réalisée, après avoir écouté et questionné le malade, il a été proposé à ce dernier de laisser une « trace écrite » de ses symptômes et accomplir une sorte de « suivi ». Le pharmacien conseillait au patient de noter sur une feuille le type de symptômes, l'heure et les jours d'apparition, la fréquence, l'intensité, la durée, les facteurs favorisants ... afin de mieux apprécier son cas.

A côté de cela, le pharmacien, comme le préconisaient les recommandations, a redirigé le patient vers son médecin généraliste en vue d'évaluer son état clinique et biologique et lui prescrire le traitement qui lui convient le mieux.

Le pharmacien a également encouragé le patient à signaler ses effets indésirables, via le « **Portail de signalement des évènements sanitaires indésirables** », mis en place par le Ministère de la Santé et disponible sur le site : www.signalement-sante.gouv.fr

Arrivé sur le site, il convient ensuite de cliquer sur « Je signale » puis sélectionner son profil : la déclaration, transmise ensuite au CRPV, peut être faite par un particulier ou un professionnel de santé, ou encore un autre professionnel.

Selon si l'auteur est un patient ou un professionnel de santé, le questionnaire ne sera pas le même.

La Figure 48 ci-après montre la première page du questionnaire lorsque la déclaration est faite par le patient lui-même :

The image shows a digital questionnaire interface with three main sections, each with a yellow icon and a title:

- un produit à usage médical :** (Icon: pill)
 - Médicament / Vaccin ⓘ
 - Matériel / Dispositif médical ⓘ
 - Médicament à usage vétérinaire ⓘ
- un autre produit :** (Icon: bottle)
 - Produit / Substance de la vie courante ⓘ
 - Produit cosmétique ⓘ
 - Produit / Complément alimentaire ⓘ
 - Produit de tatouage ⓘ
 - Produit / Substance psychoactive ⓘ
- un acte médical ou un examen :** (Icon: syringe)
 - Don de sang ou transfusion de sang ⓘ
 - Don de gamètes, FIV, insémination artificielle, préservation de la fertilité ⓘ
 - Examen d'imagerie médicale exposant à des rayonnements ionisants ⓘ
 - Don ou greffe de moelle / d'organe ou don de lait maternel
 - Radiothérapie ou curiethérapie
 - Autre soin ou examen ⓘ

At the bottom, a light gray bar contains the text: "Vous pouvez cocher un ou plusieurs éléments liés à l'évènement indésirable que vous souhaitez signaler."

Figure 48 : Première page du questionnaire de déclaration par le patient

2.2.3 Un système de pharmacovigilance remis en question

Comme nous l'avons vu précédemment, 6 mois environ après l'arrivée de la nouvelle formule dans les officines, les CRPV comptabilisent déjà 14 633 signalements dont 5 062 cas « graves » sur la période de fin Mars au 15 Septembre 2017. Selon le 3^e rapport de l'ANSM du 6 Juillet 2018, 31 000 signalements d'effets indésirables ont été déclarés dans les CRPV entre Mars 2017 et Avril 2018 soit sur une période d'un peu plus d'un an. Le 18 Juillet 2018, la DGS indique près de 40 000 signalements sur le site, dont 31 400 avec le Levothyrox nouvelle formule ! Mais ces chiffres, déjà conséquents, ont été remis en question par beaucoup et jugés comme sous-estimés.

Alors, le dispositif de pharmacovigilance en France est-il suffisamment moderne et efficace, qui plus est dans le cadre d'une crise comme celle du Levothyrox ?

Dans sa mission flash du 31 Octobre 2017, le député Jean-Pierre Door y consacre une partie, en s'interrogeant sur le système adapté aux nouveaux modes de vie et de communication. Selon lui, la crise du Levothyrox « *résulte en partie du fait que les signaux d'alerte n'ont pas été bien pris en compte, en particulier les « signaux faibles »* ». A travers ses propos, il évoque le rôle des médias qui, en s'emparant de l'affaire, ont conduit les autorités sanitaires à prendre au sérieux les signalements seulement à ce moment-là.

Le portail de signalement des événements sanitaires indésirables, ouvert pourtant depuis le 13 Mars 2017, n'aurait pas permis une réactivité suffisante de la part des autorités sanitaires. Il décrit un dispositif complexe, pouvant faire douter sur le nombre exact de cas d'effets indésirables. (39)

Ces « signaux faibles », Gérald Kierzek en parle également lors de son interview sur *FranceInfo* lorsqu'il est interrogé au sujet du rapport de la mission. Selon lui, le système actuel n'a pas permis de faire remonter les symptômes décrits par les patients sur les réseaux sociaux et auprès des médecins.

Dans un communiqué du **8 Mars 2018**, l'association VST indique, en se basant sur des données récentes de l'Assurance Maladie, « près d'un million » de personnes qui auraient opté pour une des alternatives, dont 900 000 femmes.

Ces chiffres contrastent avec les 500 000 avancés par l'ANSM et les 17 000 personnes annoncées dans l'enquête de pharmacovigilance de janvier qui auraient signalé des effets indésirables avec la nouvelle formule. L'association de patients estime que cette différence s'expliquerait par la complexité du système de procédure mis en place pour signaler les effets indésirables (portail de signalement). (97)

La présidente de VST confie avoir reçu déjà mi-août des confidences de patients souhaitant arrêter leur traitement, ce à quoi la ministre de la santé avait répondu « *Le seul danger pour la santé des patients est d'arrêter leur traitement. Ils trouveront le bon dosage avec l'aide de leur médecin* ». (Agnès Buzyn, 6 Septembre 2017)

Cette sous-évaluation des effets indésirables, Claude Pigement en parle lui aussi dans son livre, lorsqu'il invoque les sorties des rapports de pharmacovigilance du 11 Octobre 2017 et du 30 Janvier 2018.

D'après lui, les cas d'effets indésirables sont sous-estimés pour trois raisons :

- Une mauvaise information des patients sur l'existence de ce dispositif
- La complexité du système de déclaration
 - o En effet, le nombre important de personnes qui ont effectué leurs signalements sur le site peut probablement cacher ceux qui n'ont pas accès au numérique, ceux qui l'ont mais qui éprouvent des difficultés pour le faire (personnes âgées par exemple) et ceux qui n'en ont pas eu le courage. Certains même, ont probablement été dans l'ignorance d'un tel dispositif.
- Une sous-déclaration des professionnels de santé

Claude Pigement pointe une insuffisance de déclarations des effets indésirables notamment selon lui de la part des médecins, par manque de temps et au vu du caractère « bénin » sur le plan médical des symptômes décrits.

2.3 Gestion des stocks et approvisionnements

Au cours de la crise du Levothyrox, le pharmacien s'est retrouvé face à une gestion plus contraignante de ses stocks et d'importantes tensions d'approvisionnement, notamment pour l'équivalent de l'ancienne formule, Euthyrox.

2.3.1 Etat des lieux

Ci-après des extraits de l'historique des commandes à la pharmacie où l'étude a été réalisée.

2.3.1.1 Levothyrox ancienne et nouvelle formule

Tableau VI : Extrait de l'historique des commandes de Levothyrox ancienne et nouvelle formule à la pharmacie Banvoie

Spécialité	Date de commande
Levothyrox 25 µg ANCIENNE FORMULE Boite de 90	Dernière commande le 29 Mars 2017
Levothyrox 25 µg NOUVELLE FORMULE Boite de 90	Première commande le 19 Avril 2017
Levothyrox 25 µg ANCIENNE FORMULE Boite de 30	Dernière commande le 16 Mai 2017 → 6 boîtes commandées, 15 en stock
Levothyrox 25 µg NOUVELLE FORMULE Boite de 30	Première commande le 1 ^{er} Juin 2017

L'extrait de l'historique des commandes ne concerne que l'exemple pour le dosage en 25 µg.

Tout d'abord, on constate que pour la nouvelle formule, la pharmacie a disposé dans un premier temps des conditionnements trimestriels (boite de 90 comprimés), puis ensuite des boites de 30.

Ensuite, concernant les boites de 90, on remarque que la « logique » de limiter la coexistence des deux formules a été respectée puisque la dernière commande pour l'ancienne formule a été passée le 29 Mars 2017, et la première commande pour la nouvelle formule seulement le 19 Avril 2017, après donc écoulement des stocks de l'ancienne.

Enfin, concernant les boites de 30, là encore les recommandations pour limiter la coexistence ont été suivies puisque la dernière commande pour l'ancienne formule a été passée le 16 Mai 2017, et la première commande pour la nouvelle formule seulement le 1^{er} Juin 2017. Pour l'ancienne formule, malgré un écoulement rapide des stocks, la pharmacie a pu « tenir » longtemps comme on peut le voir, avec 21 boites du 16 Mai au 1^{er} Juin 2017.

D'après moi, les recommandations de délivrer aux patients la nouvelle formule seulement après écoulement des stocks de l'ancienne sont « mal venues » dans le sens où il aurait peut-être été judicieux de pouvoir garder des stocks de l'ancienne formule pour les patients qui ne supportent pas la nouvelle.

2.3.1.2 Euthyrox

Tableau VII : Extrait de l'historique des commandes d'Euthyrox à la pharmacie Banvoie

Spécialité	Commande / Réception
Euthyrox 25 µg	Commandé : 2 boites du 15 Octobre au 12 Novembre 2018 Reçu : 1 boite le 15 Octobre 2018 1 boite le 12 Novembre 2018
Euthyrox 50 µg	Commandé : 37 boites du 2 au 14 Octobre 2017 Reçu : 1 seule boite le 2 Octobre 2017
Euthyrox 75 µg	Commandé : 10 boites du 2 au 9 Octobre 2017 Reçu : 1 boite le 2 Octobre 2017 1 boite le 9 Octobre 2017
Euthyrox 100 µg	Commandé : 11 boites du 2 au 3 Octobre 2017 Reçu : 1 seule boite le 2 Octobre 2017
Euthyrox 125 µg	Commandé : 4 boites le 2 Octobre 2017 Reçu : 1 seule boite le 2 Octobre 2017
Euthyrox 150 µg	Commandé : 12 boites du 2 Octobre 2017 au 26 Juin 2018 Reçu : 1 boite le 2 Octobre 2017 1 boite le 26 Juin 2018

Les données témoignent des difficultés d'approvisionnement en Euthyrox de la pharmacie, mais également pour une grande majorité des pharmacies de France.

Comme l'avait annoncé la ministre de la santé mi-septembre 2017, 130 000 boites d'Euthyrox ont été importées d'Allemagne et disponibles en pharmacie à partir du 2 Octobre 2017. Le calcul est rapide : 130 000 boites pour les 22 000 officines de France équivaut à environ 6 boites par pharmacie. Cela se confirme à peu de choses près pour notre pharmacie puisqu'on constate que pour chacun des dosages (sauf le 25 µg), une seule boite a été reçue le 2 Octobre, donc un total de 5 boites en tout.

Pour Euthyrox 75 µg, il a été possible de s'approvisionner d'une boite supplémentaire une semaine après et pour Euthyrox 150 µg, une boite supplémentaire seulement 8 mois après. En revanche, pour le dosage en 25 µg, la pharmacie n'a pu en disposer qu'un an plus tard.

Ce 2 Octobre étant un jour très attendu pour bon nombre de patients, certains pharmaciens se sont retrouvés impuissants, sous pression et parfois en colère face aux agressions verbales des patients. Parmi eux, certains n'ont pas d'ordonnance valable, d'autres pas d'ordonnance du tout. Rapidement dans la journée, les témoignages sur les réseaux sociaux affluent et notamment sur le groupe Facebook « *LEVOTHYROX nouvelle formule – thyroïde* » regroupant près de 11 000 personnes où des internautes confient être sur des listes d'attente pour obtenir Euthyrox les prochains jours.

Les pharmaciens ont donc fait face à une pénurie importante d'Euthyrox et dès lors en grande difficulté pour satisfaire tous les patients, difficulté qui réside essentiellement dans l'approvisionnement par les grossistes-répartiteurs. En effet, certains choisissent de limiter les livraisons pour une répartition plus équitable, d'autres sont dans l'impossibilité de livrer le médicament en raison des ruptures de stock dès le lundi matin, et d'autres enfin sont même injoignables par les pharmaciens.

Un article de Celtipharm du 5 Octobre 2017 indique que près de la moitié des 130 000 boîtes se sont vendues en deux jours seulement.

Afin de permettre aux patients sous Euthyrox depuis Octobre 2017 de renouveler leur traitement, Merck met à disposition un nouveau stock de cette spécialité disponible à partir du 21 Décembre 2017 dans des quantités comparables à la première importation. A cette occasion, l'Ordre des pharmaciens met en garde sur les consignes de délivrance qui exigent l'autorisation de la délivrance uniquement à l'appui d'une ordonnance de renouvellement de traitement, pour que les patients concernés puissent y avoir accès.

2.3.2 Impacts

2.3.2.1 Achat à l'étranger

Dans l'impossibilité de se procurer l'ancienne formule dans les pharmacies françaises, certains patients pour pouvoir continuer de prendre leur traitement quotidiennement, n'hésitent pas à se fournir à l'étranger.

Selon un sondage réalisé par l'association VST et dont les résultats ont été publiés lors de la Présentation pour le Comité de Suivi du 2 Mai 2018, jusqu'à 35% des patients français ont acheté leur Levothyrox à l'étranger (Figure 49). On note une augmentation importante de août à septembre 2017, avec un pic en septembre – octobre et une diminution progressive jusque mars 2018, probablement expliqué par la « diversification thérapeutique » mise en place sur le marché français.

L'association déclare que dans 75% des cas, les patients sont restés plusieurs mois sous Levothyrox nouvelle formule sans retrouver le bon équilibre, avant de se fournir à l'étranger (plus de 4 à 8 mois, au-delà de 6 mois dans 45% des cas).

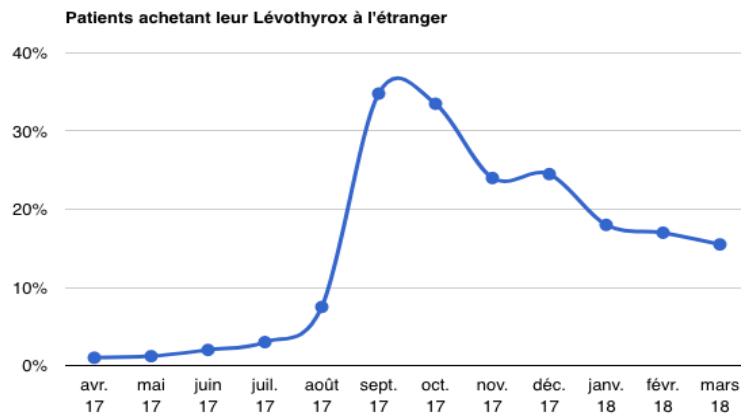


Figure 49 : Patients achetant leur Levothyrox à l'étranger selon l'association VST

(98)

Toujours selon le sondage mené par l'association, les données du 23 Avril 2018 indiquent que 1 433 patients déclarent se procurer de la levothyroxine hors de France, principalement l'ancienne formule. On constate que les achats en Europe sont répartis avant tout dans les pays frontaliers comme le Luxembourg, l'Italie, l'Allemagne, la Suisse, la Belgique ou encore le Portugal, avec près de la moitié (45%) en Espagne (Figure 50). Une pharmacie en Belgique avoue même des ventes « *anormalement multipliées par 10 ou 15* ».

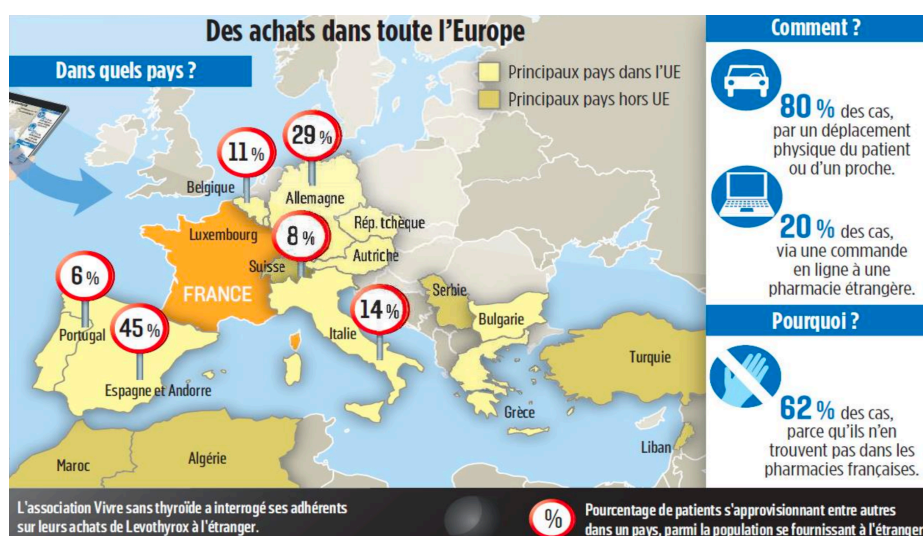


Figure 50 : Répartition des achats en Europe selon l'association VST

(98)

Pour réaliser leurs achats à l'étranger, les patients français doivent simplement se présenter à la pharmacie avec une ordonnance mentionnant Euthyrox, non remboursé dans ce cas là par la Sécurité Sociale. Si le prix du médicament est un peu plus élevé qu'en France (environ 3 à 6 euros la boîte de 30), c'est essentiellement le prix du transport pour se rendre dans ces pharmacies qui rend leur achat compliqué et onéreux.

Pour ces raisons, certains se font ramener l'ancienne formule par des proches parfois même de Grèce, d'Algérie, de Turquie ou encore via une commande en ligne à une pharmacie étrangère (20% des cas selon le sondage de l'association). (98)

2.3.2.2 Achat sur internet

Si certains patients font le choix d'acheter leur médicament sur internet et se faire livrer chez eux, la pratique n'est cependant pas sans risque, voire même dangereuse. En effet, la polémique autour de la nouvelle formule en France et la recherche de l'Euthyrox perdu ont ouvert la porte à la mise en vente du médicament par des sites étrangers parfois douteux. Parmi eux, certains dont l'identité des propriétaires est inconnue, d'autres qui ne précisent pas la provenance du médicament, ou encore n'exigent pas d'ordonnance.

Cette pratique est pourtant illégale, le Levothyrox étant vendu uniquement sur ordonnance et la vente en ligne en France n'étant autorisée que pour les médicaments vendus sans ordonnance et pour des sites agréés. La règle concerne le pays de destination, ce qui signifie qu'un produit sur ordonnance ne peut être vendu en France, quelque soit le lieu d'où est envoyé le médicament.

D'autres vont aller jusqu'à vendre le médicament présenté comme tel 25 fois plus cher, comme par exemple sur le site *DokterOnline* où la boîte de 28 comprimés est vendue à 75 euros (Figure 51). Selon Alain Delgutte, président du Conseil Central de l'Ordre des Pharmaciens, on en retrouve même à « plusieurs dizaines de milliers d'euros » comme il a pu le voir sur des annonces postées sur « Ebay » ou « Le Bon Coin ». (99)

La mise en vente sans autorisation par ces sites aura valu un dépôt de plainte par l'avocate de l'AFMT pour « mise en danger de la vie d'autrui » en Octobre 2017.



Lévothyroxine (Levothyrox)
 ☆☆☆☆☆ 0 / 5 Basé sur 0 reviews

Lévothyroxine (Levothyrox) est un médicament pour la thyroïde. La substance active lévothyroxine est une hormone de la thyroïde. Ce médicament compense le manque d'hormones thyroïdiennes dans le corps. [Plus d'informations](#)

Prix le plus bas	74,90 € (incl. TVA)
Disponibilité	En stock
Expédition	Gratuit
Ordonnance requise	Oui (consultation médicale incluse)

Pour de plus amples informations sur les risques et les effets secondaires, veuillez lire la notice et consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Figure 51 : Une boîte de Levothyrox vendue sur le site *DokterOnline*

(99)

2.4 Etre un professionnel de santé de confiance

Dans la vie de tous les jours, le pharmacien entretient la plupart du temps une relation étroite avec son patient qui lui, attend de son pharmacien une confiance absolue. Cette notion de confiance a été mise à rude épreuve dans le cas de la crise du Levothyrox.

Comment être un professionnel de santé de confiance en relayant l'actualité pas très engageante ?

Assurément, les médias ont joué un rôle extrêmement important tout au long de l'affaire et ont constitué une caisse de résonance de la méfiance. Au début, les patients se plaignent d'effets secondaires via les réseaux sociaux (Facebook, Twitter), des forums de discussions, des pétitions en ligne... Les médias ne s'emparent de l'affaire qu'en Aout 2017 avec un premier article paru dans *Le Parisien*. Puis, tout au long de la polémique, tous les moyens vont être bons pour accroître l'angoisse et la méfiance des patients vis-à-vis du médicament : *journaux, magazines santé, télévision, réseaux sociaux, internet...*

Les journalistes, la plupart du temps non formés scientifiquement, vont être à la recherche de la moindre information à sensation mettant ainsi en avant des titres racoleurs. Certains même à travers leurs articles, iront jusqu'à révéler des informations erronées. A l'heure où les informations, parfois infondées, circulent à la vitesse de l'éclair via les médias, il est parfois difficile pour le pharmacien de trouver sa place et gagner la confiance du patient qui aura comme première information, celle divulguée par la presse ou autres moyens de communication médiatique.

Ci-dessous des extraits de titres mis en avant tout au long de la crise :

■ BÉZIERS

3

Seul face au géant du Lévothyrox®

Justice. Un Béziers a intenté une action en référé contre la multinationale Merck qui a fourni le médicament controversé.



Arnaud Huard a porté 13 mois en justice son recours en référé contre la multinationale Merck.

Arnaud Huard a porté 13 mois en justice son recours en référé contre la multinationale Merck. Le 13 novembre 2017, le tribunal de Bézier a rendu son verdict. Le tribunal a rejeté la demande de suspension de la vente de Lévothyrox. Le tribunal a jugé que le médicament est efficace et sûr. Le tribunal a également jugé que le médicament est de qualité. Le tribunal a donc refusé la demande de suspension de la vente de Lévothyrox.

À SAVOIR
Débats de la TGI de Toulouse
Le juge de la TGI de Toulouse a rendu son verdict le 13 novembre 2017. Le tribunal a jugé que le médicament est efficace et sûr. Le tribunal a également jugé que le médicament est de qualité. Le tribunal a donc refusé la demande de suspension de la vente de Lévothyrox.

Courrier picard
Centrevet va créer 25 emplois Pôle Jules-Verne

LEVOthyrox : LEUR COMBAT CONTINUE
Huit patientes soignées au Lévothyrox pour des troubles de la thyroïde ont déposé plainte à Amiens.

Le tribunal de Bézier a rendu son verdict le 13 novembre 2017. Le tribunal a jugé que le médicament est efficace et sûr. Le tribunal a également jugé que le médicament est de qualité. Le tribunal a donc refusé la demande de suspension de la vente de Lévothyrox.

Levothyrox : « Maintenant, on veut savoir »
EXCLUSIF
L'association Vivre sans thyroïde assigne Merck en justice afin d'obtenir des réponses sur la nouvelle formule, très controversée, de ce médicament.

Un loup gris a bien été vu en Picardie
MÉRIE
Un loup gris a bien été vu en Picardie. Le loup a été vu dans la région de Compiègne. Le loup a été vu dans la région de Compiègne.

Levothyrox : après la pétition, une première plainte pour « mise en danger de la vie d'autrui »
FRANCE
Après la pétition, une première plainte pour « mise en danger de la vie d'autrui » a été déposée.

Troubles de la thyroïde : un changement de médicament qui ne passe pas
Région
Les troubles de la thyroïde ont conduit à un changement de médicament, mais ce changement ne passe pas.

Beauvais
LEVOthyrox
Des malades dénoncent la nouvelle formule
QUADRILATÈRE Contestée, la nouvelle formule de Lévothyrox, ce médicament destiné à traiter les dysfonctionnements de la glande thyroïde, a été au centre d'une conférence, samedi.

Pays-Haut : que des villes-dortoirs ?
Le journal de Moselle Nord
Réunion de mi-mandat à Hettange-Grande
Les trois oppositions de Pierre Cuny

Levothyrox : le remède luxembourgeois
LUXEMBOURG
Le remède luxembourgeois pour le traitement de la thyroïde.

LA DÉPÊCHE
Levothyrox : le labo condamné
TANIS-LORRAINE
Simulation d'attentat terroriste
Françoise Colard : Dans mes chansons, je chante toujours le mot de l'hopital
FOOTBALL / FRANCE-ALGERIE
Les Bleus rejoints sur le fil

JIR
La reine Marcelle étincelante
Santé / Traitement de l'hyperthyroïdie
Levothyrox La pilule ne passe pas

Charente Libre
Levothyrox: la course sans frontière aux pilules
Angoulême: les dinosaures attaquent!

Levothyrox® soulève les émotions
Les patients utilisant la nouvelle formule tant décriée du Lévothyrox se sont réunis au Centre hospitalier de Cholet pour dire leur douleur et échanger avec les professionnels de la santé.

Opinions & controverses
Le faux scandale du Lévothyrox
Par André Grimaldi et Jacques Young

LA MONTAGNE
Levothyrox entre colère et angoisse

Le Parisien
LEVOthyrox RIEN N'EST RÉGLÉ

Le Monde
Levothyrox : une étude donne raison aux patients

MEUBLES JOURNÉE
MARIENGE

2.5 Réflexion personnelle

2.5.1 L'information délivrée aux patients

Pour commencer, la lettre informative pour prévenir de l'arrivée de la nouvelle formule du médicament n'a pas été suffisamment explicite selon moi. Comme nous l'avons vu, la lettre ciblait uniquement les patients à risque pour le suivi de transition et non tous les patients traités par Levothyrox. Or, il s'avère que certains patients qui ont signalé des effets secondaires n'étaient pas classés spécifiquement dans la catégorie de patients à risque.

De plus, la lettre a manqué d'une certaine transparence. On constate effectivement qu'il n'est pas mentionné le risque de survenue d'effets secondaires avec la nouvelle formule chez une minorité de patients, alors même que les autorités en auraient été informées. Dans un point d'information publié le 2 Mars 2017 (93), l'ANSM précise même : « **Aucun changement lié à la modification de formule n'est attendu pour les patients** ». Elle préconise dans ce communiqué un dosage de TSH dans les 6 à 8 semaines après le début de la prise de la nouvelle formule uniquement pour certains patients (à risque).

La lettre donc, ne se présente pas comme une « ALERTE ROUGE » qui nécessiterait une plus grande vigilance, ou avertirait sur un changement conséquent de l'état clinique et/ou biologique pour certains patients. De ce fait, le pharmacien, démuni, n'a pas pu être un soutien pour le patient dans le sens où les informations qui lui ont été fournies n'ont pas été complètes.

Selon moi, il aurait peut-être été préférable de prévenir non seulement les professionnels de santé du changement de formule, mais également les patients directement quand on sait la méfiance actuelle des français vis à vis des laboratoires. Sachant que le Levothyrox est pris par près de 3 millions de patients en France, un grand nombre ont été concernés par cette nouvelle formulation. De plus, on parle bien là du remplacement d'un médicament par un autre, et non d'une mise à disposition d'un générique sur le marché.

Voici quelques idées qui font partie des enseignements que l'on peut tirer de cette crise :

- ✓ Envoyer un délégué commercial en amont dans les pharmacies pour prévenir du changement ou bien organiser des réunions sous la direction d'un représentant à l'échelon régional
- ✓ Diffuser le message sur des panneaux électroniques si l'officine en possède
- ✓ Modifier de façon distincte le packaging de la nouvelle boîte en précisant qu'il s'agit d'une nouvelle formule et avec éventuellement une fiche explicative à l'intérieur

→ Les autorités sanitaires ont fait le choix de ne pas prévenir directement le patient avec l'inscription sur la boîte, de peur de l'effet anxiogène selon la directrice adjointe de l'ANSM. Nous l'avons vu, la différence entre la boîte d'ancienne formule et de nouvelle formule est très légère. Le changement s'est fait ainsi « en toute discrétion ».

- ✓ Cibler les patients directement grâce aux données de la Sécurité Sociale en leur envoyant un courrier ou un message électronique
- ✓ Mettre en place une « alerte rouge » sur les ordinateurs des médecins et pharmaciens (fiche produit)

2.5.2 La pharmacovigilance

Selon moi, les pharmaciens d'officine ne semblent pas assez formés au système de pharmacovigilance. Je pense qu'il reste un travail à faire sur la déclaration des effets indésirables liés à un médicament.

Concernant le site de signalement mis à disposition des patients, il est légitime de penser que cela a pu être un obstacle pour bon nombre d'entre eux, compte tenu des raisons que nous avons mentionnées précédemment. Je pense que les patients doivent s'approprier davantage les sites de signalement et les centres de pharmacovigilance eux-mêmes, filtrer les informations et prendre en compte la source du signalement. Par le fait, ce dernier ne sera pas le même selon qu'il émane d'un patient ou d'un professionnel de santé (médecin, pharmacien).

La crise du Levothyrox serait-elle l'occasion d'explorer certaines pistes, comme par exemple une concertation entre médecins et pharmaciens pour faire le point sur la pharmacovigilance et amener à plus de pédagogie ?

3 Une crise qui soulève des problèmes

3.1 Un manque d'anticipation et d'information

3.1.1 Des crises similaires dans d'autres pays

Le manque d'anticipation et d'information ont été les principaux éléments reprochés aux autorités sanitaires, notamment en faisant référence aux différents pays dans lesquels une crise s'est déjà produite à cause d'une nouvelle formule d'un médicament pour la thyroïde.

Nous pouvons prendre l'exemple de 4 pays en Europe et Hors Europe.

1. Nouvelle-Zélande en 2007 :

Il s'agit du premier pays concerné où l'effet « nocebo » se serait déjà produit à l'occasion de la « Crise de l'Eltroxin » du laboratoire GSK, également en situation de monopole à ce moment-là. Un article du *British Medical Journal* publié en 2009 relate la situation et fait savoir les dysfonctionnements observés lors du changement de formule en 2007. (100)

A l'époque, Eltroxin (équivalent du Levothyrox) est le seul médicament utilisé pour l'hypothyroïdie depuis 1973 sans aucun problème. Il est pris par environ 70 000 Néo-zélandais. Suite à un transfert en 2007 du site de production du médicament du Canada en Allemagne, la liste des excipients est modifiée (suppression du lactose), tandis que la thyroxine continue d'être produite en Autriche. Les comprimés se distinguent alors par *leur marquage, taille, couleur et selon certains rapports par le goût et le taux de dissolution sur la langue*. Après l'introduction de la nouvelle formule, plus de 1400 signalements d'effets indésirables sont enregistrés en 18 mois, contre 14 seulement en 30 ans. De même qu'en France, suite à l'emballlement médiatique, les autorités sanitaires réalisent des études indépendantes qui concluent à une équivalence entre les deux formules.

Pour les auteurs de l'article, cette hausse de cas ne s'explique pas seulement par la formulation du médicament mais par l'action conjuguée de plusieurs facteurs, dont la méfiance de la population vis à vis des autorités sanitaires. Mais surtout, le rôle fondamental des médias dans l'affaire accompagnés de rumeurs infondées.

Ainsi, les chercheurs ont noté que « *le nombre de cas d'effets secondaires dans une région donnée suivait l'intensité de la couverture médiatique qui y était faite* ».

Enfin, le manque d'information des patients ainsi que l'absence d'alternative médicamenteuse sont soulignés et les auteurs précisent que six mois après le changement de formule, le nombre de signalements était revenu à la normale et près de 80% utilisaient la nouvelle version malgré d'autres alternatives mises en place depuis. (101)

2. Danemark en 2009 :

Le changement d'excipients dans la formule de l'Eltroxin a également provoqué une polémique au Danemark avec un scénario similaire. Un manque d'informations aux patients au départ, une forte hausse de signalements d'effets indésirables (à partir de mai pour ce pays) puis un emballlement médiatique qui s'en suit conduisant les autorités danoises à réaliser des études démontrant la bonne qualité de la nouvelle formule du médicament.

Cependant, l'Agence de santé admet dans un rapport de 2009 une bioéquivalence défectueuse pour certains patients : *"La majorité des effets secondaires s'expliquent par le fait que la biodisponibilité du principe actif levothyroxine dans la nouvelle formule diffère un peu chez certains patients, ce qui signifie que certains patients reçoivent trop ou trop peu de principe actif levothyroxine et donc ressentent des symptômes liés à un surdosage ou un sous-dosage."* (102)

3. Israël en 2011 :

La crise n'a pas non plus épargné les Israéliens qui sont près de 200 000 à être traités par Eltroxin, disponible dans le pays depuis 1981. C'est en Février 2011 que la composition du médicament change sans qu'aucune information ne soit donnée ni aux patients ni aux professionnels de santé. Début juillet, après avoir reçu une centaine de signalements d'effets secondaires depuis le changement de formule, le ministère ordonne à Perrigo (société qui commercialise le médicament) d'informer les patients de la modification. Ce n'est que début Août que le laboratoire appose un autocollant sur la boîte signalant la nouvelle formule, écrit uniquement en hébreu.

Les patients sont prévenus des possibles effets secondaires ainsi que la nécessité de consulter le médecin si besoin. L'affaire est révélée par un journaliste fin Octobre 2011, peu de temps après que le ministère israélien de la santé émette un avertissement public aux professionnels de santé afin d'alerter sur la nouvelle formule. Deux ans plus tard, la polémique a donné lieu à une indemnisation de plus de 11 millions d'euros pour les patients et une amélioration de la réglementation sur les déclarations d'effets secondaires comme le rapporte le quotidien *Haaretz* en Février 2013. (103) (104)

4. Pays Bas :

Dans un article du 30 Août 2017 sur *France Info*, Barbara Demeneix, biologiste et endocrinologue au CNRS, témoigne d'une affaire semblable aux Pays Bas. Suite à un retrait de médicament sur le marché, des milliers de patients ont été contraints de prendre une nouvelle formulation. L'enquête par des chercheurs et cliniciens a révélé que le changement de formule modifiait la biodisponibilité de l'hormone avec des conséquences cliniques. Pour elle, les excipients peuvent altérer la bonne disponibilité de l'hormone thyroïdienne : « *Ce n'est pas une question de bioéquivalence mais de disponibilité de l'hormone dans le corps* ». (105)

3.1.2 Le contre exemple de la Belgique

La Belgique a elle aussi vécu le changement de formulation en 2015 avec la L-Thyroxine Christiaens® (équivalent du Levothyrox français) commercialisée par le laboratoire TAKEDA. Mais contrairement à la France, aucun scandale ni crise à déplorer.

La Belgique aurait-elle mieux anticipé les conséquences du changement de formule et mieux géré la communication en amont ?

Par le fait, dans un premier temps, une étude de bioéquivalence entre les deux formules est réalisée chez des sujets sains mais également chez des sujets ayant subi une ablation de la thyroïde. Les résultats, qui montrent une exposition au médicament plus élevée de 31% en moyenne avec la nouvelle formule, permettent aux autorités de connaître en amont la nécessité pour certains patients de diminuer le dosage avec cette dernière.

Comme en France, une lettre aux professionnels de santé est envoyée mais celle-ci demeure plus explicite. Intitulée « *L-Thyroxine Christiaens® : mise à jour de la production* », l'encadré en rouge en début de lettre attire l'attention. Il y est écrit :

<p>Avertissement : La formulation de la L-thyroxine Christiaens changera au 1^{er} janvier. Un suivi attentif du patient est recommandé pour le début, et la posologie devra être adaptée en fonction de l'état clinique et des taux de TSH.</p>

On remarque que le suivi attentif du patient est recommandé pour TOUS les patients et non uniquement les patients à risque.

Enfin, le laboratoire alerte directement les patients en mentionnant l'inscription « Nouvelle formule » en rouge sur la boîte, ainsi qu'un feuillet cartonné à l'intérieur précisant qu'il s'agit bien d'une nouvelle formule (Figure 52). (106) (107) (108)

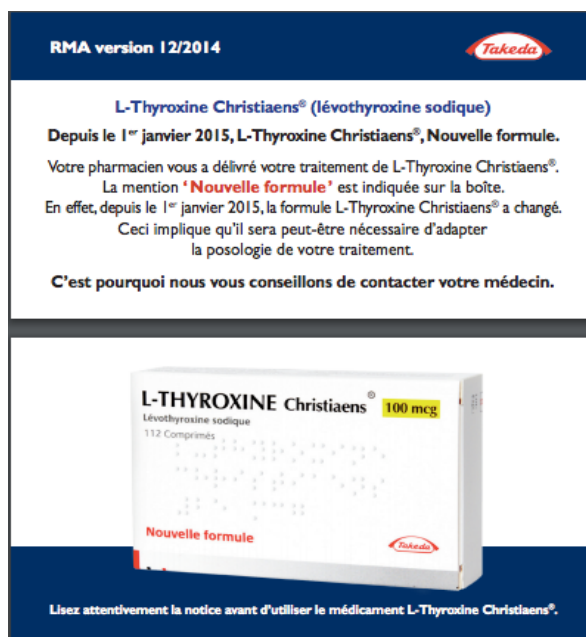


Figure 52 : Boite de L-Thyroxine Christiaens belge nouvelle formule accompagnée du feuilleté

Alors une question subsiste :

Pourquoi les autorités sanitaires françaises, au courant des crises précédentes à l'étranger et avec la Belgique où le changement s'est déroulé sans problème, n'ont-elle pas pris exemple et perçu cela comme un avertissement ?

3.2 L'augmentation des traitements et des chirurgies

3.2.1 La surprescription

Dans l'enquête de santé : « *Thyroïde, peut-on faire confiance aux traitements ?* » diffusée sur France 5, on y évoque un autre problème que cette crise soulève, à savoir la hausse spectaculaire de patients traités par hormones thyroïdiennes en France.

Comme nous l'avons vu précédemment, le nombre de boîtes vendues est passé de 4 millions en 1990 à 35 millions en 2012. Le Levothyrox, avec ses 3 millions d'utilisateurs, soit une personne sur 20, est ainsi devenu le premier médicament sur ordonnance vendu en France. Bien que le médicament soit vital pour certains, pour d'autres il serait prescrit trop facilement suite à une légère anomalie d'analyse sanguine (dosage de TSH).

L'émission révèle une enquête réalisée par le Professeur Nicolas RODONDI en Suisse en 2017 dont les résultats ne manquent pas d'interpeller. Pendant plus d'un an, ce dernier a suivi 730 personnes de plus de 65 ans toutes atteintes d'une hypothyroïdie légère. L'étude incluait deux groupes : un prenant le vrai traitement avec la levothyroxine et l'autre un placebo.

Après avoir pris en compte plusieurs critères, la conclusion amène à remettre en cause le bienfondé du traitement : le médicament n'améliore en rien les symptômes en cas d'hypothyroïdies légères, qui représentent 85% des traitements par levothyroxine. Cela ne concerne pas les patients atteints d'une vraie maladie de la thyroïde ou ayant subi une ablation totale pour lesquels le médicament est indispensable pour vivre.

Pour le Professeur Jean-Louis Wémeau, dans 90% des cas ces défaillances de la thyroïde s'arrangent seules et ne nécessitent pas forcément de traitement à vie. (80)

La remise en question du dosage de TSH, le Docteur Benoit Claeys l'aborde dans son livre. En effet, il rejoint l'idée que le diagnostic de l'hypothyroïdie aujourd'hui se base habituellement en premier lieu sur les résultats biologiques au détriment des symptômes physiques du patient, tout aussi importants selon lui. Si une anomalie de TSH justifie parfois à traiter inutilement un patient qui va bien, lui parle de l'effet inverse à savoir un sous-diagnostic de l'hypothyroïdie : « *Dans ma pratique, je constate qu'un grand nombre de patients présentent tous les signes d'hypothyroïdie alors que leurs valeurs de TSH sont normales* ».

De surcroît, le dosage de la TSH, qui reste aujourd'hui le principal indicateur pour diagnostiquer un éventuel dérèglement de la fonction thyroïdienne, connaît à ses yeux des limites. Il justifie ses propos par l'existence de nos jours d'une multitude de références concernant les normes de TSH, tout en rappelant que l'hormone varie en fonction du taux de T4 dans le sang mais également en fonction de nombreux facteurs non négligeables, faisant d'elle un indicateur non fiable à 100%.

Un médecin américain qui a consacré sa carrière à l'hypothyroïdie, le Docteur Broda Otto Barnes, déclarait en 1978 que le dosage de TSH était totalement inutile et que seuls les signes cliniques permettaient d'établir le diagnostic. Le dosage de TSH existait alors déjà depuis 1950.

3.2.2 L'excès chirurgical

Toujours dans l'enquête de santé, les informations livrées relatives à la chirurgie massive de la thyroïde soulèvent bien des questions. Environ 45 000 personnes chaque année en France subiraient une ablation de la thyroïde, notamment pour suspicion de cancer.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'échographie peut révéler la présence de nodules, parfois suspects : parmi tous ces nodules thyroïdiens, moins de 5% seraient des cancers. En France en 30 ans, le nombre de cancers de la thyroïde est passé de 1 200 en 1980 à 10 000 en 2010. Cela peut s'expliquer par des techniques de plus en plus performantes, permettant de repérer davantage de nodules et notamment ceux de moins de 1 cm. Mais ces nodules suspectés cancéreux nécessitent-ils tous une chirurgie ? Ces chirurgies améliorent-elles de manière significative la qualité de vie du patient ? Pour la majorité d'entre eux, le pronostic serait excellent. 75% des cancers de la thyroïde seraient ainsi surdiagnostiqués et aboutiraient inéluctablement à la chirurgie.

De nos jours, en cas de doute sur un nodule suspect, le chirurgien préfère opérer, bien que l'intervention ne soit pas sans risque. Aujourd'hui, on préconise de ne plus dépister les petits cancers de moins de 1 cm d'excellent pronostic, tandis que la plupart sont encore opérés. Une des raisons se trouverait dans la T2A (tarification à l'activité) qui rémunère en fonction de l'acte.

Une fois de plus, ces informations amènent à réfléchir sur la place du patient dans le système de santé en lui donnant les clés pour faire un choix libre et éclairé avec le médecin...

Conclusion

« La crise du Levothyrox » : *crise sanitaire ou médiatique* ? Une chose est sûre, cette dernière aura marqué les esprits et plus particulièrement ces malades de la thyroïde.

Elle aura probablement créé un fossé avec d'un côté des patients se sentant incompris et de l'autre une élite médicale et politique, accusée d'avoir sous-estimé leur ressenti. En effet, les patients se sont vus « imposer » une nouvelle formule, ce qui leur a donné l'impression de servir de « cobayes ».

L'affaire du Levothyrox sonne comme une répétition des crises sanitaires vécues auparavant en France (Mediator, Dépakine, pilules de 3^e et 4^e génération). Le schéma est toujours le même : lanceurs d'alerte (surtout des femmes), emballement médiatique, importante judiciarisation, déni du corps médical et retrait des politiques et ministre de la santé.

À travers l'enquête réalisée au sein de la pharmacie, j'ai pu constater qu'un patient sur deux se disait victime d'effets secondaires avec la nouvelle formule. Ce résultat contraste avec les chiffres nationaux, à savoir 31 000 signalements officiels, ceci ne représentant « finalement » que moins de 1,5% des patients traités. D'où l'importance du rôle du pharmacien d'officine qui est primordial et parfois difficile en se retrouvant au centre des différents acteurs.

Cette crise amène par ailleurs réflexion sur la substitution des médicaments de manière générale et plus particulièrement celle du Levothyrox.

Au moment où les lois Kouchner de 2002 et Touraine de 2016 réaffirment le rôle et la place du malade, qu'en est-il aujourd'hui ? Cette crise est peut-être l'occasion de recentrer le patient, en première ligne des problèmes sanitaires, au cœur du système de santé.

Alors que des patients sont toujours dans l'attente de réponses à leurs questions, cette énième crise va t-elle engendrer encore une dégradation de la relation de confiance que doit entretenir le soignant vis-à-vis de son patient ?

L'ANSM, dans le cadre d'une continuité juridique avec l'AFSSAPS, a été créée en 2011 par la loi, en réponse à la crise du Mediator. Cette nouvelle structure qui a donc remplacé l'ancienne, et qui a pour principal objet de renforcer la sécurité sanitaire, changera t-elle à nouveau de nom ?

L'arrêt définitif d'Euthyrox en France annoncé pour Septembre 2020 va t-il provoquer un nouveau sursaut à cette crise : que vont devenir les 110 000 patients actuellement traités par cette spécialité à ce jour ?

Annexes

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des médicaments à base de lévothyroxine disponibles en France en Mai 2018	126
Annexe 2 : Tableau récapitulatif des différentes spécialités en fonction des excipients	127
Annexe 3 : Lettre ouverte d'Anny Duperey	128
Annexe 4 : Questionnaire patient	130

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des médicaments à base de lévothyroxine disponibles en France en Mai 2018

Médicaments à base de lévothyroxine disponibles en France

NOM DE LA SPÉCIALITÉ	PROVENANCE	LABORATOIRE	COMPOSITION	CIBLE	DOSAGES ET PRÉSENTATIONS DISPONIBLES	DATE DE MISE À DISPOSITION
Levothyrox comprimé sécable Nouvelle formule Princeps	France	Merck	Mannitol, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, acide citrique anhydre <i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i>	Tous patients	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg Boîte de 30 comprimés Boîte de 90 comprimés	Mars 2017 À partir de juin 2018
L-Thyroxin Henning comprimé sécable Princeps	Importée d'Allemagne (France : progressivement à compter de mi-mai 2018)	Sanofi	Amidon de maïs prégélatinisé, amidon de maïs, cellulose microcristalline, carbonate de sodium anhydre, thiosulphate disodique, silice colloïdale, huile de ricin hydrogénée ^[2] <i>Principe actif d'origine européenne et excipients d'origine américaine</i>	Tous patients	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg Boîte de 30 et 100 comprimés	Mise à disposition depuis mi-octobre 2017
Tcaps capsule molle Princeps	France	Genévrier	Gélatine, glycérol, eau purifiée <i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i>	Tous patients	13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg Boîte de 30 capsules molles non sécables Non remboursable	Mise à disposition depuis mi-avril 2018
Thyrofix comprimé non sécable Générique du Levothyrox	France	Uni-Pharma	Cellulose en poudre, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium <i>Principe actif d'origine européenne et excipients d'origine européenne et brésilienne</i>	Tous patients	25, 50, 75, 100 µg Boîtes de 30 et 100 comprimés non sécables	Mise à disposition à partir de début décembre 2017
L-Thyroxine Serb 150 µg/ml solution buvable en gouttes Princeps	France	Serb	Alcool éthylique ^[2] , huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée ^[2] , propylène glycol <i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i>	Tous patients <i>Doit être conservée au réfrigérateur</i>	150 µg/ml [soit 5 µg/goutte] Flacon de 15 mL (450 gouttes)	Sur le marché depuis 2008
Euthyrox comprimé sécable Princeps	Importée d'Allemagne	Merck	Croscarmellose sodique, Gélatine, lactose monohydraté ^[2] , stéarate de magnésium, amidon de maïs <i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i>	Renouvellement des ordonnances uniquement ^[3] Aucune initiation de traitement La disponibilité reste temporaire	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg Boîte de 100 comprimés	Mise à disposition temporaire et en quantité limitée depuis le 2 octobre 2017

[2] Excipient à effet notoire.

[3] Chez les patients ayant bénéficié d'une prescription d'Euthyrox en raison d'effets indésirables au Levothyrox nouvelle formule en dépit d'un équilibre hormonal satisfaisant et n'ayant pas encore été orientés vers les autres spécialités disponibles.

Annexe 2 : Tableau récapitulatif des différentes spécialités en fonction des excipients

Spécialités (Mise à disposition) Excipients (rôle)	L- Thyroxine Serb goutte (Depuis 2008)	Levothyrox NF comprimé (Mars 2017)	Euthyrox comprimé = AF (2 Octobre 2017)	L- Thyroxin Henning comprimé (16 Octobre 2017)	Thyrofix Comprimé (6 Décembre 2017)	T-caps capsule molle (16 Avril 2018)
Alcool éthylrique 95%	X					
Huile de ricin hydrogénée (lubrifiant)	X			X		
Propylène glycol	X					
Mannitol (diluant)		X				
Amidon de maïs (agent de désagrégation / délitnant, diluant)		X	X	X		
Gélatine (liant)		X	X			X
Croscarmellose sodique (agent de désagrégation)		X	X		X	
Stéarate de Magnésium (lubrifiant)		X	X		X	
Acide citrique anhydre (agent acidifiant)		X				
Lactose monohydraté (diluant)			X			
Cellulose microcristalline (diluant, agent de désagrégation)				X	X	
Carbonate de sodium anhydre (antiagglomérant)				X		
Thiosulfate disodique (antioxydant)				X		
Silice colloïdale (lubrifiant, adsorbant, antiagglomérant)				X	X	
Glycérine						X
Eau purifiée						X

Annexe 3 : Lettre ouverte d'Anny Duperey

Lettre ouverte d'Anny DUPEREY (comédienne – Auteur) aux journalistes, et témoignage, pour la conférence de presse du 8 septembre à 11h30 au bureau du Parlement Européen 288 boulevard Saint Germain à Paris

au sujet de la nouvelle formule du Levothyrox.

Et a l'intention d'Agnès BUZIN, ministre de la santé.

« Bonjour,

Je suis traitée depuis une douzaine d'années pour hypothyroïdie, compensée jusqu'à ces derniers mois sans aucun problème, par la prise de ce médicament.

Je fus avertie par mon pharmacien du changement d'excipient dans le Levothyrox, ce qui ne m'a aucunement inquiétée, et j'ai continué à le prendre en toute confiance.

Des malaises très inquiétants sont alors apparus en rafale, et pas une seconde je n'ai pensé qu'ils étaient la conséquence de ce changement de formule ! Aucune méfiance ! Ce n'est que lorsque j'ai lu la pétition mise en ligne dernièrement que j'ai compris ce qui se passait...

C'est pourquoi je suis particulièrement révoltée lorsque j'ai lu des propos dans le style « Tout changement est anxiogène... », surtout chez des patients soumis, de par leur pathologie, à des « troubles de l'humeur » – comme si nous étions des imbéciles influençables, des faibles d'esprit prêts à « se faire des idées » pour un rien. C'est insultant.

Moi, je n'ai eu aucune angoisse préalable, nulle inquiétude.

POURTANT... sont apparus par ordre d'entrée en scène :

- Maux de tête et vertiges – au point de demander à faire un echo-doppler de circulation cérébrale, fin Avril, avant de partir tourner à l'étranger. Résultat : rien d'anormal.*
- Crampes au réveil, retour de douleurs articulaires au niveau des hanches –*
- Faiblesse musculaire telle que j'ai dû abandonner l'exercice physique, pourtant doux, qui m'était salutaire.*
- Constants problèmes digestifs et intestinaux – que la bienséance m'interdit de décrire... mais qui vont jusqu'à s'avérer socialement handicapants !*
- Epuisement tel, que pour assurer une journée de tournage, je me vois contrainte de prendre moult cafés, ou du Guronsan pour « tenir » la journée, après, je m'écroule.*

- *Mais on ne dort pas bien pour autant : réveils nocturnes, avec impossibilité de se rendormir !*
- *J'ai fait par deux fois un contrôle sanguin, car je me sentais « comme si » j'étais de nouveau en hypothyroïdie – dosage normal, pour ma part. Donc, je ne comprenais rien.*

L'on m'a rapporté que le directeur de ANSM a affirmé à la radio, Samedi dernier, que cette nouvelle formule du LEVOTHYROX avait court dans toute l'Europe. C'est faux. Les français sont les seuls « cobayes ». Quand un responsable si haut placé profère un si énorme mensonge, ce n'est pas très bon signe...

J'ai entendu aussi affirmer que ces malaises étaient « transitoires » – comment le savent-ils, puisque les malades français sont les premiers à expérimenter cette formule ? Et que veut dire « transitoire » alors qu'apparemment, aucun des effets secondaires ne faiblit au fil des mois, et qu'au contraire, chez moi ils augmentent ?

Puisque tous nos pays voisins ont refusé cette nouvelle forme catastrophique du LEVOTHYROX , que les Pays-bas l'ont abandonné après l'avoir testé, va-t-on favoriser une sorte de « marché noir de l'ancienne formule » à nos frontières, comme pour le tabac ?

Quand on sait que ce produit est VITAL pour des milliers de personnes, dont on pourrit la vie sans même qu'elles sachent pourquoi on les oblige à subir cela, c'est un honteux scandale.

Messieurs, Mesdames les journalistes, au nom de toutes ces victimes d'effets secondaires, alors qu'à ma connaissance NUL ne se plaignait de l'ancienne formule, investiguez, faites votre métier en cherchant quel est l'intérêt caché de cette honteuse manipulation.

Ha ! J'oubliais un autre effet secondaire :

Moi qui suis d'un caractère doux, je suis en permanence exaspérée. Serait-ce par hasard dû à la colère d'être contrainte d'ingurgiter un produit qui me fait à présent plus de mal que de bien ?? Bien sûr que non ! Nos responsables de la santé publique vous affirmeront que cette mauvaise humeur est due à la faiblesse de ma thyroïde... Evidemment !

Si l'un d'eux osait me rétorquer cela, je lui ferais bien avaler la plaquette et le carton avec ! »

Anny DUPEREY

Annexe 4 : Questionnaire patient

QUESTIONNAIRE THESE PHARMACIE 6^e ANNEE

« La crise sanitaire du Levothyrox : prise en charge du patient par le pharmacien d'officine »

1. Sexe : Féminin Masculin
2. Age :
3. Depuis combien de temps prenez-vous du Levothyrox ?
4. Avez-vous subi une ablation complète (ou non) de la thyroïde ?
 Pas d'ablation Ablation partielle Ablation complète
5. Avez-vous eu connaissance d'un changement de formule du Levothyrox en mars 2017 ?
 Si oui, comment :
 Non

« L'ancien Levothyrox »

1. Au bout de combien de temps avez-vous trouvé le bon dosage ?
2. Avec ce médicament, aviez-vous des problèmes de tolérance (effets secondaires) ?
 Si oui, les décrire :
 Non
3. Avez-vous pris le générique (Levothyroxine BIOGARAN) avant mars 2017 ?
 Si oui, aviez-vous des problèmes de tolérance ?
 Non
4. Vos prises de sang concernant l'hormone thyroïdienne étaient-elles bonnes ?
 Oui Non

Le « nouveau » Levothyrox (sans lactose)

1. Après la prise du nouveau médicament, avez-vous eu un changement
 - a. De tolérance (effets secondaires)
 - i. Les décrire :
 - ii. Au bout de combien de temps ?
 - b. De résultats biologiques (dosage de l'hormone thyroïdienne)
2. S'il y a eu un changement, vers quel professionnel de santé vous êtes-vous dirigé suite à cela ?

Les « équivalents » de l'ancien Levothyrox

1. Si vous avez été amené à prendre l'un de ces médicaments, veuillez cocher le(s)quel(s) :
 - a. Euthyrox L-thyroxine Thyrofix
 - b. Sous quel délai ?
2. Avec ces médicaments, avez-vous eu un changement
 - a. De tolérance (effets secondaires)
 - b. De résultats biologiques (dosage de l'hormone thyroïdienne)

POUR FINIR ...

1. Actuellement, quel médicament prenez-vous pour traiter votre thyroïde ? Vous convient-il ?
2. Que pensez-vous de la communication qui a été faite tout au long de cette période de changement ?
 - a. Par les médecins :
 - b. Par les médias, ministre de la santé :
 - c. A la pharmacie :
3. Avez-vous trouvé un professionnel de santé à votre écoute ?

Table des figures

Figure 1 : Anatomie de la thyroïde	5
Figure 2 : Le follicule thyroïdien, unité fonctionnelle de la thyroïde	6
Figure 3 : Synthèse des hormones thyroïdiennes.....	7
Figure 4 : Différences des symptômes et signes entre l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie	10
Figure 5 : Rétrocontrôle négatif de l'axe hypothalamo-hypophysaire	11
Figure 6 : Myxoedème avant et après traitement.....	15
Figure 7 : Diagnostic et recommandations de l'hypothyroïdie.....	22
Figure 8 : Structure de la thyroxine ou T4	23
Figure 9 : Conditionnement secondaire de Levothyrox® ancienne formule	26
Figure 10 : Conditionnement primaire et secondaire de L-thyroxine gouttes.....	28
Figure 11 : Conditionnement primaire et secondaire de L-thyroxine solution injectable	29
Figure 12 : Structure de la Triiodothyronine ou T3.....	30
Figure 13 : Conditionnement secondaire de Cynomel®	30
Figure 14 : Conditionnement secondaire de Euthyral®	32
Figure 15 : Evolution des ventes de levothyroxine en France	36
Figure 16 : Conditionnement secondaire de Levothyroxine Biogaran®.....	38
Figure 17 : Conditionnement secondaire de Levothyrox® nouvelle formule.....	43
Figure 18 : Conditionnement secondaire de Euthyrox®	47
Figure 19 : Conditionnement secondaire de L-Thyroxin Henning®	49
Figure 20 : Conditionnement secondaire de Thyrofix®.....	50
Figure 21 : Conditionnement secondaire de TCAPS®.....	51
Figure 22 : Sujet avec équivalence presque parfaite entre les deux formules.....	69
Figure 23 : Sujet avec différence d'absorption entre les deux formules.....	69
Figure 24 : Tribune du JDJ "Le faux scandale du Levothyrox"	80
Figure 25 : Répartition des patients par sexe	83
Figure 26 : Répartition des patients par tranche d'âge	83
Figure 27 : Nombre d'années sous Levothyrox.....	84
Figure 28 : Ablation de la thyroïde	84
Figure 29 : Connaissance du changement de formule	84
Figure 30 : Effets secondaires avec l'ancienne formule.....	85
Figure 31 : Prise de Levothyroxine Biogaran	86
Figure 32 : Dosage de la TSH correct avec l'ancienne formule	86
Figure 33 : Effets secondaires avec la nouvelle formule.....	87
Figure 34 : Modification du taux de TSH avec la nouvelle formule	87
Figure 35 : Professionnel de santé consulté suite au changement avec la nouvelle formule	88

Figure 36 : Prise d'autres spécialités à base de levothyroxine	88
Figure 37 : Spécialités utilisées autres que la nouvelle formule	88
Figure 38 : Tolérance du traitement au moment de l'enquête.....	90
Figure 39 : Communication par les médecins	90
Figure 40 : Communication par les médias et la ministre de la santé.....	91
Figure 41 : Communication à la pharmacie	91
Figure 42 : Professionnel de santé à l'écoute	92
Figure 43 : Type de professionnel de santé à l'écoute.....	93
Figure 44 : Lettre aux professionnels de santé 1/2	99
Figure 45 : Lettre aux professionnels de santé 2/2	100
Figure 46 : Comparaison des boîtes entre l'ancienne et la nouvelle formule.....	102
Figure 47 : Comparaison des boîtes avant et après changement de couleur.....	102
Figure 48 : Première page du questionnaire de déclaration par le patient	106
Figure 49 : Patients achetant leur Levothyrox à l'étranger selon l'association VST.....	112
Figure 50 : Répartition des achats en Europe selon l'association VST.....	112
Figure 51 : Une boîte de Levothyrox vendue sur le site <i>DokterOnline</i>	114
Figure 52 : Boîte de L-Thyroxine Christiaens belge nouvelle formule accompagnée du feuilleté.....	121

Table des tableaux

Tableau I : Indications et posologie de l'adulte pour la T4	25
Tableau II : Indications et posologie de l'enfant pour la T4	25
Tableau III : Caractéristiques du lactose	27
Tableau IV : Caractéristiques du mannitol	44
Tableau V : Caractéristiques de l'acide citrique	45
Tableau VI : Extrait de l'historique des commandes de Levothyrox ancienne et nouvelle formule à la pharmacie Banvoie	109
Tableau VII : Extrait de l'historique des commandes d'Euthyrox à la pharmacie Banvoie...	110

Bibliographie

1. Claeys B. En finir avec l'hypothyroïdie : ce que votre médecin ne vous dit pas et que vous devez savoir. Thierry Souccar; 2015. 256 p. (Médecine).
2. Dartout A. Changement de formule de Levothyrox : état des lieux, impacts et rôle du pharmacien [Internet]. Limoges; 2018. Disponible sur: [file:///Users/laurabontemps/Downloads/P20183361%20\(3\).pdf](file:///Users/laurabontemps/Downloads/P20183361%20(3).pdf)
3. Criqui A. Influence de la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines plasmatiques sur l'homéostasie de la fonction thyroïdienne [Internet]. [Toulouse]: Paul Sabatier; 2006 [cité 19 janv 2020]. Disponible sur: https://oatao.univ-toulouse.fr/1714/1/debouch_1714.pdf
4. SFE. Hypothyroïdie [Internet]. sfendocrino. [cité 21 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.sfendocrino.org/article/821/poly2016-item-241-ndash-ue-8-hypothyroïdie>
5. Chanson P, Richard C. Prise en charge en réanimation du coma myxoedémateux et des formes graves de thyrotoxicose. Réanimation. 22 oct 2012;21(6):753-64.
6. Duron F. Chapitre 6 - Les Hypothyroïdies (247) [Internet]. 2001 [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.6.html>
7. HAS. fiche_pertinence_hypothyroïdie_vf.pdf [Internet]. 2019 [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/fiche_pertinence_hypothyroïdie_vf.pdf
8. Item 248 - Hypothyroïdie [Internet]. sfendocrino. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.sfendocrino.org/article/399/item-248-ndash-hypothyroïdie>
9. Résumé des caractéristiques du produit - LEVOTHYROX 200 microgrammes, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65315798&typedoc=R>
10. Résumé des caractéristiques du produit - L-THYROXINE SERB, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 mars 2020]. Disponible sur:

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61333521&typedoc=R>

11. Résumé des caractéristiques du produit - CYNOMEL 0,025 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67353712&typedoc=R>

12. Résumé des caractéristiques du produit - EUTHYRAL, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69081937&typedoc=R>

13. ANSM. Etat des lieux de l'utilisation de la lévothyroxine en France [Internet]. 2013 oct p. 16. Disponible sur: [https://www.an-sm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/2771abb19e99145678d17afb57c5ae0d.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/2771abb19e99145678d17afb57c5ae0d.pdf)

14. levothyrox_-_ct-7314.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-03/levothyrox_-_ct-7314.pdf

15. ANSM. Les médicaments génériques: des médicaments à part entière [Internet]. 2012 déc [cité 12 avr 2020] p. 68. Disponible sur: file:///Users/laurabontemps/Downloads/Ansm_Rapport-Generiques_Decembre2012-v2.pdf

16. Commission Nationale de Pharmacovigilance. Compte rendu de la réunion du 27 Mars 2012 [Internet]. 2012 [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: https://www.an-sm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/4e4d2a70e5dddfb150fe87360d6b13dd.pdf

17. Lévothyrox®, questions & réponses - nos médicaments [Internet]. Merck France. [cité 4 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.merckgroup.com/fr-fr/expertise/general-medicine/traitements-maladies-cardiometaboliques/levothyrox-questions-reponses.html>

18. Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P, Kahaly GJ. New levothyroxine formulation meeting 95–105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. *Curr Med Res Opin.* 1 févr 2017;33(2):169–74.

19. LETO-ESPIRAT V. LEVOTHYROX (levothyroxine) comprimés sécables nouvelle formule : suivi des patients à risque pendant la période de transition [Internet]. 2017 [cité 4 janv 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/26c6fe987bcf7c9d6b211ec3fbcec9cb.pdf
20. Méréo F. Thyroïde : le numéro vert dédié au Levothyrox explose. leparisien.fr [Internet]. Aout 2017 [cité 4 janv 2020]; Disponible sur: <http://www.leparisien.fr/societe/thyroide-le-numero-vert-dedie-au-levothyrox-explose-25-08-2017-7213806.php>
21. ANSM. Questions / Réponses Levothyrox : changement de formule et de couleur des boites et blisters [Internet]. 2017. Disponible sur: [file:///Users/laurabontemps/Downloads/QR-levothyrox-2017_V3_Aout-2017%20\(1\).pdf](file:///Users/laurabontemps/Downloads/QR-levothyrox-2017_V3_Aout-2017%20(1).pdf)
22. Merck. Levothyrox Vrai ? Faux ? Merck répond. [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://lesjours.fr/ressources/document/merck-levothyrox-vrai-faux/merck-levothyrox-vrai-faux.pdf>
23. Paitraud D. EUTHYROX (« ancien LEVOTHYROX ») en pharmacie le 2 octobre : conditions de prescription et délivrance [Internet]. VIDAL. 2017 [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22155/euthyrox_ancien_levothyrox_en_pharmacie_le_2_octobre_conditions_de_prescription_et_delivrance/
24. AFP. Levothyrox: Merck ne prévoit pas de fournir l'ancienne formule au-delà de 2018 [Internet]. Romandie. 2017 [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.romandie.com/news/Levothyrox-Merck-ne-prevoit-pas-de-fournir-l-ancienne-formule-au-dela-de-2018/872810.rom>
25. Levothyrox : Merck annonce que l'ancienne formule sera disponible « tout au long de 2019 ». Le Monde.fr [Internet]. 6 nov 2018 [cité 10 janv 2020]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sciences/article/2018/11/06/levothyrox-merck-annonce-que-l-ancienne-formule-sera-disponible-tout-au-long-de-2019_5379546_1650684.html
26. Médicaments à base de lévothyroxine : point de suivi de la diversification de l'offre

thérapeutique - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. ANSM. 2018 [cité 10 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-a-base-de-levothyroxine-point-de-suivi-de-la-diversification-de-l-offre-therapeutique-Point-d-Information>

27. Levothyrox et médicaments à base de lévothyroxine : Information concernant la disponibilité d'Euthyrox - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. ANSM. 2019 [cité 10 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Levothyrox-et-medicaments-a-base-de-levothyroxine-Information-concernant-la-disponibilite-d-Euthyrox>

28. Point d'actualité sur le Levothyrox et les autres médicaments à base de lévothyroxine - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2017 [cité 6 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Point-d-actualite-sur-le-Levothyrox-et-les-autres-medicaments-a-base-de-levothyroxine-Communiqué>

29. DGS. La diversification de l'offre thérapeutique pour les patients souffrant de troubles de la thyroïde est mise en place. [Internet]. ANSM. 2017 [cité 6 janv 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/733fa5a933f2b71c64e7e013fe0d3f77.pdf

30. Paitraud D. THYROFIX comprimé : nouvelle spécialité de lévothyroxine à partir de décembre 2017 [Internet]. VIDAL. 2017 [cité 6 janv 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22412/thyrofix_comprime_nouvelle_specialite_de_levothyroxine_a_partir_de_decembre_2017/

31. Paitraud D. L-THYROXINE SERB 150 µg/mL solution buvable en gouttes : remise à disposition normale [Internet]. VIDAL. 2018 [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22621/l_thyroxine_serb_150_g_ml_solution_buvable_en_gouttes_remise_a_disposition_normale/

32. Paitraud D. TCAPS : nouvelle spécialité de lévothyroxine sous forme de capsule molle [Internet]. VIDAL. 2018 [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22668/tcaps_nouvelle_specialite_de_levothyroxine_sous_forme_de_capsule_molle/

33. Levothyrox : Agnès Buzyn annonce 9.000 signalements d'effets indésirables [Internet]. Europe 1. 2017 [cité 4 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.europe1.fr/sante/levothyrox-agnes-buzyn-annonce-9000-signalements-deffets-indesirables-3432941>

34. Rivière J-P. LEVOTHYROX : premiers résultats de l'enquête de pharmacovigilance de l'ANSM, des zones d'ombre persistent [Internet]. VIDAL. 2017 [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22235/levothyrox_premiers_resultats_de_l_enquete_de_pharmacovigilance_de_l_anism_des_zones_d_ombre_persistent/

35. ANSM. Point d'actualité sur le Levothyrox et les autres médicaments à base de lévothyroxine : Les nouveaux résultats de l'enquête nationale de pharmacovigilance confirment les premiers résultats publiés le 10 octobre 2017 - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. ANSM. 2018 [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiquees-Communiquees-Points-presse/Point-d-actualite-sur-le-Levothyrox-et-les-autres-medicaments-a-base-de-levothyroxine-Les-nouveaux-resultats-de-l-enquete-nationale-de-pharmacovigilance-confirment-les-premiers-resultats-publies-le-10-octobre-2017-Communique>

36. Rivière J-P. Nouvelle formule de LEVOTHYROX : nombre « totalement inattendu » de signalements d'effets indésirables [Internet]. VIDAL. 2018 [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22566/nouvelle_formule_de_levothyrox_nombre_totalement_inattendu_de_signalements_d_effets_indesirables/

37. ANSM. L'ANSM publie les résultats des enquêtes nationales de pharmacovigilance sur les spécialités à base de lévothyroxine - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. ANSM. 2018 [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiquees-Communiquees-Points-presse/L-ANSM-publie-les-resultats-des-enquetes-nationales-de-pharmacovigilance-sur-les-specialites-a-base-de-levothyroxine-Communique>

38. ANSM. Médicaments à base de lévothyroxine : l'ANSM publie les dernières données issues de l'enquête de pharmacovigilance - Point d'information - ANSM : Agence nationale

de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. ANSM. 2020 [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-a-base-de-levothyroxine-l-ANSM-publie-les-dernieres-donnees-issues-de-l-enquete-de-pharmacovigilance-Point-d-information>

39. Door J-P. Mission-flash_crise_du_Levothyrox_20171031.pdf [Internet]. Assemblée Nationale. 2017 [cité 6 janv 2020]. Disponible sur: http://www2.assemblee-nationale.fr/static/15/commissions/CAffSoc/Mission-flash_crise_du_Levothyrox_20171031.pdf

40. DGS. Comité de suivi des médicaments à base de lévothyroxine : Présentation des résultats de l'étude de pharmaco-épidémiologie [Internet]. 2018 [cité 10 janv 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cp__dgs__levothyroxine_20decembre_2018_vf.pdf

41. Levothyrox et médicaments à base de lévothyroxine : Rapport final de l'étude de pharmaco-épidémiologie à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. ANSM. 2019 [cité 10 janv 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Levothyrox-et-medicaments-a-base-de-levothyroxine-Rapport-final-de-l-etude-de-pharmaco-epidemiologie-a-partir-des-donnees-du-Systeme-National-des-Donnees-de-Sante-SNDS-Point-d-Information>

42. ANSM. L'ANSM confirme la bonne qualité de la nouvelle formule du Levothyrox - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. ANSM. 2018 [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/L-ANSM-confirme-la-bonne-qualite-de-la-nouvelle-formule-du-Levothyrox-Communique>

43. Rapport sur l'amélioration de l'information des usagers et des professionnels de santé sur le médicament [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2018 [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/rapports/sante/article/rapport-sur-l-amelioration-de-l-information-des-usagers-et-des-professionnels>

44. Rapport sur l'information liée aux médicaments : « Améliorer la réactivité pour les

patients et les professionnels » [Internet]. Franceinfo. 2018 [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/medicament/rapport-sur-l-information-liee-aux-medicaments-ameliorer-la-reactivite-pour-les-patients-et-les-professionnels_2923915.html

45. Buzyn A. Discours d'Agnès Buzyn : remise du rapport sur l'amélioration de l'information des usagers et des professionnels de santé sur le médicament [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2018 [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/discours/article/discours-d-agnes-buzyn-remise-du-rapport-sur-l-amelioration-de-l-information>

46. Robache S. Pétition : Contre le nouveau Levothyrox dangereux pour les patients ! [Internet]. <https://www.mesopinions.com/>. [cité 4 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.mesopinions.com/petition/sante/contre-nouveau-levothyrox-dangereux-patients/31185>

47. Sopena P. Contre le « secret des affaires » en matière de santé publique [Internet]. <https://www.mesopinions.com/>. 2018 [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.mesopinions.com/petition/sante/contre-secret-affaires-matiere-sante-publique/49244>

48. Levothyrox : une pétition « contre le secret des affaires » [Internet]. Celtipharm. 2018 [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.celtipharm.com/Pages/Actualites/2018/10/Levothyrox-une-petition-contre-le-secret-des-affaires.aspx>

49. Duperey A. Lettre ouverte d'Anny DUPEREY au Ministre de la Santé Agnès BUZIN – Association française des malades de la thyroïde [Internet]. AFMT. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.asso-malades-thyroide.fr/wordpress/index.php/2017/09/04/lettre-ouverte-danny-duperey-au-ministre-de-la-sante-agnes-buzin/>

50. Méréo F. Levothyrox : l'actrice Mylène Demongeot va déposer plainte [Internet]. leparisien.fr. 2018 [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.leparisien.fr/societe/sante/levothyrox-l-actrice-mylene-demongeot-va-deposer-plainte-19-04-2018-7673469.php>

51. AFP. Levothyrox : une information judiciaire ouverte à Marseille [Internet]. Le Figaro.fr. 2018 [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.lefigaro.fr/actualite->

france/2018/03/05/01016-20180305ARTFIG00277-levothyrox-une-information-judiciaire-ouverte-a-marseille.php

52. Marre J-P. Lévothyrox : assignation de Merck pour « défaut d'information » [Internet]. www.pourquoidocteur.fr. 2017 [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/23244-Affaire-Levothyrox-plainte-defaut-d-information>

53. Agence France Presse. Lévothyrox: première audience dans l'action collective contre Merck [Internet]. [FranceSoir](http://www.francesoir.fr). 2017 [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.francesoir.fr/actualites-societe-lifestyle/levothyrox-premiere-audience-dans-laction-collective-contre-merck>

54. Majou S, Montaron S. Rhône . Fin du procès Lévothyrox : l'avocat du fabricant dénonce « un passage en force ». 3 déc 2018 [cité 10 janv 2020]; Disponible sur: <https://www.leprogres.fr/rhone-69/2018/12/02/levothyrox-un-proces-hors-normes-s-ouvre-a-villeurbanne-ce-lundi>

55. Le Figaro. Le médicament Lévothyrox au cœur d'un procès hors norme. [Le Figaro.fr](http://www.lefigaro.fr) [Internet]. 3 déc 2018 [cité 10 janv 2020]; Disponible sur: <https://www.lefigaro.fr/actualite-france/2018/12/03/01016-20181203ARTFIG00114-le-medicament-levothyrox-au-coeur-d-un-proces-hors-norme.php>

56. La justice déboute 4.113 plaignants face à Merck dans l'affaire du Lévothyrox [Internet]. [Europe 1](http://www.europe1.fr). 2019 [cité 10 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.europe1.fr/societe/la-justice-deboute-4113-plaignants-face-a-merck-dans-laffaire-du-levothyrox-3868415>

57. Lyon. Procès du Lévothyrox : l'arrêt de la cour d'appel sera rendu le 9 avril [Internet]. [Le Progrès](http://www.leprogres.fr). 2020 [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.leprogres.fr/edition-lyon-villeurbanne/2020/01/07/suivez-le-proces-en-appel-du-levothyrox>

58. magazine LP. Lévothyrox : « Enfin une reconnaissance pour les patients ! » [Le Point](http://www.lepoint.fr) [Internet]. 14 nov 2017 [cité 7 janv 2020]; Disponible sur: https://www.lepoint.fr/sante/levothyrox-enfin-une-reconnaissance-pour-les-patients-14-11-2017-2172297_40.php

59. Boffet L. La cour d'appel de Toulouse condamne le laboratoire Merck à fournir l'ancienne formule du Levothyrox [Internet]. France 3 Occitanie. 2018 [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: <https://france3-regions.francetvinfo.fr/occitanie/haute-garonne/toulouse/cour-appel-toulouse-condamne-laboratoire-merck-fournir-ancienne-formule-du-levothyrox-1490387.html>
60. Boffet L. Levothyrox : nouvelle assignation du laboratoire Merck à Saint-Gaudens [Internet]. France 3 Occitanie. 2017 [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: <https://france3-regions.francetvinfo.fr/occitanie/haute-garonne/toulouse/levothyrox-nouvelle-assignation-du-laboratoire-merck-saint-gaudens-1378107.html>
61. Lévothyrox : demande rejetée pour les patients qui réclamaient l'ancienne formule [Internet]. L'Obs. 2017 [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.nouvelobs.com/sante/20171226.OBS9794/levothyrox-demande-rejetee-pour-les-patients-qui-reclamaient-l-ancienne-formule.html>
62. Le Parisien avec AFP. Levothyrox : des patients réclamant l'ancienne formule déboutés à Toulouse [Internet]. leparisien.fr. 2018 [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.leparisien.fr/societe/levothyrox-des-patients-reclamant-l-ancienne-formule-deboutes-a-toulouse-11-01-2018-7494897.php>
63. Raynaud C. [VIDEO] Levothyrox : 42 patients demandent des indemnités à Toulouse, délibéré le 5 novembre [Internet]. ladepeche.fr. 2018 [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ladepeche.fr/article/2018/09/10/2865842-levothyrox-42-patients-demandent-indemnites-merck-devant-tribunal-toulouse.html>
64. [VIDEO] Levothyrox : 42 malades toulousains vont subir une expertise pour décider leur préjudice d'anxiété [Internet]. ladepeche.fr. 2018 [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ladepeche.fr/article/2018/11/05/2900794-levothyrox-42-patients-vont-etre-indemnises-toulouse-prejudice-anxiete.html>
65. Hérard P. Levothyrox : que signifient les nano-particules de métaux lourds contenues dans la nouvelle formule ? – Association française des malades de la thyroïde [Internet]. 2018 [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.asso-malades-thyroide.fr/wordpress/index.php/2018/05/07/levothyrox-que-signifient-les-nano-particules-de-metaux-lourds-contenues-dans-la-nouvelle-formule/>

66. AFNEM - Des nanoparticules dans le levothyrox nouvelle formule [Internet]. AFNEM. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.afnem.fr/index.php/actualites/307-des-nanoparticules-dans-le-levothyrox-nouvelle-formule>
67. L'Hoir C. « CRISE SANITAIRE » du LEVOTHYROX... PEUT-ÊTRE, ENFIN, UNE EXPLICATION RATIONNELLE ? – Association française des malades de la thyroïde [Internet]. 2018 [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.asso-malades-thyroide.fr/wordpress/index.php/2018/06/14/crise-sanitaire-du-levothyrox-peut-etre-enfin-une-explication-rationnelle/>
68. Rigal F. De la dextrothyroxine dans le Lévothyrox ? Merck et l'ANSM démentent [Internet]. Le Quotidien du médecin. 2018 [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/medicament/de-la-dextrothyroxine-dans-le-levothyrox-merck-et-lansm-dementent>
69. Méréo F. Le document sur le Levothyrox qui fait bondir les patients - Le Parisien. 30 janv 2018 [cité 27 mars 2020]; Disponible sur: <http://www.leparisien.fr/societe/le-document-sur-le-levothyrox-qui-fait-bondir-les-patients-29-01-2018-7529706.php>
70. Pigement C. Levothyrox, une scandaleuse négligence. L'Archipel; 2019. 190 p. (Essais, documents).
71. Dupagne D. Crise du LEVOTHYROX - Acte II [Internet]. atoute.org. 2017 [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.atoute.org/n/article362.html>
72. WOZNIAK L. Levothyrox : « L'effet nocebo de masse a joué un rôle important » [Internet]. Les Généralistes-CSMF. 2017 [cité 27 mars 2020]. Disponible sur: <https://lesgeneralistes-csmf.fr/2017/10/03/levothyrox-leffet-nocebo-de-masse-a-joue-role-important/>
73. Bartès B. « La défaillance des tests de bioéquivalence, une des causes de la crise du Levothyrox ». Le Monde.fr [Internet]. 10 oct 2017 [cité 15 mars 2020]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sciences/article/2017/10/10/la-defaillance-des-tests-de-bioequivalence-une-des-causes-de-la-crise-du-levothyrox_5198658_1650684.html
74. Santi P, Foucart S. Levothyrox : l'étude qui donne raison aux patients. Le Monde.fr [Internet]. 4 avr 2019 [cité 10 janv 2020]; Disponible sur:

https://www.lemonde.fr/sciences/article/2019/04/04/levothyrox-une-etude-donne-raison-aux-patients_5445668_1650684.html

75. Santi P, Foucart S. Levothyrox : pourquoi Merck a fait du zèle dans l'évaluation de la nouvelle formule. Le Monde.fr [Internet]. 22 août 2019 [cité 16 mars 2020]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/societe/article/2019/08/22/levothyrox-pourquoi-merck-a-fait-du-zele-dans-l-evaluation-de-la-nouvelle-formule_5501491_3224.html

76. Levothyrox : Nouvelle formule, nouvelles révélations [Internet]. 2018 [cité 27 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=yVPpnaHLjqc>

77. Le Parisien avec AFP. La mise à disposition de l'ancien Levothyrox en 2019, « cela ne résout pas le problème ». leparisien.fr [Internet]. 6 nov 2018 [cité 25 févr 2020]; Disponible sur: <http://www.leparisien.fr/societe/la-mise-a-disposition-de-l-ancien-levothyrox-en-2019-cela-ne-resout-pas-le-probleme-06-11-2018-7936254.php>

78. Vivre sans Thyroïde. La crise du Levothyrox en France : une obsolescence programmée ? [Internet]. 2017 [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: https://www.forum-thyroide.net/pdf/VST_Crise_du_Levothyrox_une_obsolescence_programmee_20171019.pdf

79. Claeys B. Nouveau Levothyrox : l'avis du spécialiste [Internet]. La nutrition. 2017 [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.lanutrition.fr/les-effets-du-nouveau-levothyrox-ouragan-americain-ou-tempete-dans-un-verre-deau>

80. Thyroïde, peut-on faire confiance aux traitements ? - Enquête de santé le documentaire [Internet]. 2018 [cité 27 mars 2020]. Disponible sur: https://www.youtube.com/watch?v=n84gcqE2_2Y

81. Hérard P. Docteur Nicolas Bouvier : « Le Levothyrox est un scandale industriel et institutionnel » [Internet]. TV5MONDE. 2017 [cité 27 mars 2020]. Disponible sur: <https://information.tv5monde.com/info/docteur-nicolas-bouvier-le-levothyrox-est-un-scandale-industriel-et-institutionnel-204332>

82. Gorius A. Levothyrox, la crise sanitaire qui ne dit pas son nom [Internet]. Les Jours. 2018 [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://lesjours.fr/obsessions/levothyrox/ep1-levothyrox/>

83. Poirier K. LE MANNITOL EN QUESTION: ALLIÉ SANITAIRE OU GIGANTESQUE ESCROQUERIE? – Association française des malades de la thyroïde [Internet]. 2018 [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.asso-malades-thyroïde.fr/wordpress/index.php/2018/02/13/le-mannitol-en-question-allie-sanitaire-ou-gigantesque-escroquerie/>
84. Hérard P. Levothyrox : que signifient les nano-particules de métaux lourds contenues dans la nouvelle formule ? – Association française des malades de la thyroïde [Internet]. 2018 [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.asso-malades-thyroïde.fr/wordpress/index.php/2018/05/07/levothyrox-que-signifient-les-nano-particules-de-metaux-lourds-contenues-dans-la-nouvelle-formule/>
85. Renoir C. Pétition: Remettre sur le marché l'ancienne formule du Levothyrox [Internet]. <https://www.mesopinions.com/>. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.mesopinions.com/petition/sante/remettre-marche-ancienne-formule-levothyrox/35198>
86. Decorse J. Des « impuretés » à l'origine des problèmes du nouveau Levothyrox? Reuters [Internet]. 4 oct 2018 [cité 28 mars 2020]; Disponible sur: <https://fr.reuters.com/article/frEuroRpt/idFRL8N1WK4T0>
87. VIDEO. Levothyrox : la nouvelle formule est une « aberration pharmacologique », selon un ancien chercheur du laboratoire Merck [Internet]. Franceinfo. 2018 [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/video-levothyrox-la-nouvelle-formule-est-une-aberration-pharmacologique-selon-un-ancien-chercheur-du-laboratoire-merck_2748953.html
88. Ouest-France. Lévothyrox : l'acide citrique influencerait sur l'efficacité du médicament [Internet]. Ouest-France.fr. 2018 [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/pays-de-la-loire/cholet-49300/levothyrox-l-hypothese-d-un-choletais-confortee-par-un-chercheur-5756927>
89. Du Perret E. Lévothyrox : un professeur de thérapeutique met les pieds dans le plat [Internet]. www.pourquoidocteur.fr. 2017 [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/23622-Levothyrox-professeur-therapeutique-met-pieds-plat>

90. Effets indésirables - « effet nocebo » [Internet]. pharmacomedicale.org. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/66-pharmacologie/medicaments-alternatifs/placebo/161-toxicite-effet-nocebo>
91. Dupagne D. La puissance déroutante de l'effet nocebo [Internet]. 2019 [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.franceinter.fr/emissions/sante-polemique/sante-polemique-15-janvier-2019>
92. ANSM. Utilisation des produits à base de lévothyroxine en France à partir d'octobre 2017 Estimations à partir des données du SNIIRAM/SNDS [Internet]. 2018. Disponible sur: file:///Users/laurabontemps/Downloads/Utilisation_des_produits_base_levothyroxine%202018_05_02.pdf
93. ANSM. Levothyrox (lévothyroxine) : changement de formule et de couleur des boîtes - Point d'Information actualisé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2017 [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Levothyrox-levothyroxine-changement-de-formule-et-de-couleur-des-boites-Point-d-Information-actualise>
94. Euthyrox : modalités d'approvisionnement et de dispensation à partir du 2 octobre 2017 par l'ANSM - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. www.ordre.pharmacien.fr. 2017 [cité 7 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Euthyrox-modalites-d-approvisionnement-et-de-dispensation-a-partir-du-2-octobre-2017-par-l-ANSM>
95. Diversification de l'offre thérapeutique pour les patients atteints de troubles de la thyroïde [Internet]. 2018. Disponible sur: [file:///Users/laurabontemps/Downloads/LEVOTHYROXINE_document-professionnels-mai2018%20\(1\).pdf](file:///Users/laurabontemps/Downloads/LEVOTHYROXINE_document-professionnels-mai2018%20(1).pdf)
96. Fin de distribution d'Euthyrox® en septembre 2020 : les autorités sanitaires encouragent les patients à anticiper cette évolution avec leur médecin traitant - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. 2020 [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Fin-de-distribution-d-Euthyrox-R-en-septembre-2020-les-autorites-sanitaires-encouragent-les-patients-a-anticiper-cette-evolution-avec-leur-medecin-traitant>

97. Dellus S. Depuis la nouvelle formule, 900 000 femmes auraient arrêté le Levothyrox. Santé Magazine [Internet]. 8 mars 2018 [cité 13 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.santemagazine.fr/actualites/levothyrox-pres-dun-million-de-personnes-lauraient-arrete-306228>
98. Les achats de Lévothyrox à l'étranger – Lévothyrox, les enjeux d'un changement de formule [Internet]. controverses.mines-paristech. [cité 13 mars 2020]. Disponible sur: http://controverses.mines-paristech.fr/public/promo17/promo17_G21/controverses-minesparistech.fr/groupe21/pourquoi-changer-de-formule/les-achats-de-levothyrox-a-letranger/index.html
99. Signoret P. Vente de Levothyrox en ligne, un business juteux, mais dangereux [Internet]. L'Express.fr. 2017 [cité 13 mars 2020]. Disponible sur: https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/vente-de-levothyrox-en-ligne-un-business-juteux-mais-dangereux_1952127.html
100. Faasse K, Cundy T, Petrie KJ. Thyroxine: anatomy of a health scare. BMJ [Internet]. 29 déc 2009 [cité 20 mars 2020];339. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/339/bmj.b5613>
101. Thibert C. Levothyrox: l'exemple de la Nouvelle-Zélande aurait dû alerter les autorités [Internet]. Le Figaro. 2017 [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/article/levothyrox-l-exemple-de-la-nouvelle-zelande-aurait-du-alerter-les-autorites/>
102. Loumé L. Médicaments pour la thyroïde : des crises sanitaires avant celle de la France [Internet]. Sciences et Avenir. 2017 [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/medicaments-pour-la-thyroide-des-crises-sanitaires-avant-celle-de-la-france_116805
103. Even D, Linder-Ganz R. Le ministère israélien de la Santé enquête sur la manipulation des effets secondaires du médicament – Association française des malades de la thyroïde [Internet]. 2011 [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.asso-malades-thyroide.fr/wordpress/index.php/2017/09/13/le-ministere-israelien-de-la-sante-enquete-sur-la-manipulation-des-effets-secondaires-du-medicament/>
104. Even D. Le ministère israélien de la Santé présentera des directives plus strictes sur

les effets secondaires des médicaments. Haaretz [Internet]. 17 févr 2013 [cité 21 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.haaretz.com/.premium-new-rules-companies-must-report-detailed-drug-side-effects-1.5230111>

105. Levothyrox : des patients demandent un retour à l'ancienne formule [Internet]. Franceinfo. 2017 [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/levothyrox-des-patients-demande-un-retour-a-lancienne-formule_2349461.html



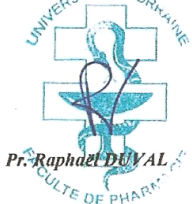

106. Labbas A. Levothyrox, retour sur une crise qui aurait pu être évitée [Internet]. Slate.fr. 2017 [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.slate.fr/story/152432/levothyrox-anatomie-crise>

107. VIDEO. Comment la Belgique a géré l'affaire du Levothyrox [Internet]. Franceinfo. 2017 [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/levothyrox/video-levothyrox-comment-la-belgique-a-reussi-le-passage-a-la-nouvelle-formule_2405050.html

108. L-Thyroxine : Changement de formule au 1er janvier 2015 [Internet]. AFMPS. 2014 [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: https://www.afmps.be/fr/news/news_l_thyroxine

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 15 Mai 2020

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Laura BONTEMPS</p> <p><u>Sujet</u> : « La crise du Levothyrox » : Etat des lieux, enquête à l'officine et rôles du pharmacien</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme Anne SAPIN-MINET, Maître de Conférences Directeur : Mme Ndeye Coumba NDIAYE, Maître de Conférences</p> <p>Juges : Mr Olivier GREMILLET, Pharmacien d'officine Mme Claire GODOT, Pharmacien d'officine</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 20/04/2020</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p>Mme Anne SAPIN-MINET Mme Ndeye Coumba NDIAYE</p> <p align="center">   </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 24 avril 2020</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  </p> <p align="center">Pr. Raphaël DUVAL</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 23 avril 2020</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">   </p> <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement :</p>

N° d'identification :

TITRE

« Crise du Levothyrox » : État des lieux, enquête à l'officine et rôles du pharmacien

Thèse soutenue le 15 Mai 2020

Par Laura Bontemps

RESUME :

Le Levothyrox, médicament destiné à soigner l'hypothyroïdie, est prescrit à environ de 3 millions de patients en France. Il est présent sur le marché pharmaceutique depuis environ 40 ans lorsque le laboratoire Merck en modifie la formule afin de garantir une meilleure stabilité.

Cette nouvelle formule arrive dans les pharmacies en Mars 2017 et va provoquer chez certains patients d'importants effets secondaires. C'est le début d'une crise sanitaire qui va être très médiatisée en raison de la non prise en considération du mal être de certains patients.

Ce travail a consisté à dresser un état des lieux de la crise et à expliquer le changement de formule. Grâce à une enquête réalisée au sein d'une officine, une vision « réaliste » a permis de révéler un certain nombre de patients impactés et de montrer le rôle du pharmacien de proximité dans sa globalité.

MOTS CLES : LEVOTHYROX, CRISE SANITAIRE, INFORMATION, PHARMACIEN, PHARMACOVIGILANCE, ENQUÊTE, FORMULE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Madame Ndeye Coumba NDIAYE	INSERM U1256 NGERE	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 3 et 6

Thèmes	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
---------------	---	--