# Thèse d'exercice



# Faculté de Pharmacie

Année 2018 Thèse N°

# Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement le 14 décembre 2018

Par

Alexis DARTOUT

Né(e) le 21 septembre 1992 à Limoges

# Changement de formule de Levothyrox®

# Etat des lieux, impacts et rôle du pharmacien

Thèse dirigée par Dr Françoise MARRE-FOURNIER

#### Examinateurs:

 $\begin{array}{lll} M. & \text{le Professeur Nicolas PICARD} & \text{Président} \\ M. & \text{le Docteur Francis COMBY} & \text{Juge} \\ M^{\text{me}} & \text{le Docteur Emmanuelle CANAL} & \text{Juge} \\ \end{array}$ 

# Thèse d'exercice



# Faculté de Pharmacie

Année 2018 Thèse  $N^{\circ}$ 

# Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement le 14 décembre 2018 Par Alexis DARTOUT Né(e) le 21 septembre 1992 à Limoges

# Changement de formule de Levothyrox®

# Etat des lieux, impacts et rôle du pharmacien

Thèse dirigée par Dr Françoise MARRE-FOURNIER

# Examinateurs:

 $\begin{array}{lll} M. & \text{le Professeur Nicolas PICARD} & \text{Président} \\ M. & \text{le Docteur Francis COMBY} & \text{Juge} \\ M^{\text{me}} & \text{le Docteur Emmanuelle CANAL} & \text{Juge} \\ \end{array}$ 

# Liste des enseignants

<u>DOYEN DE LA FACULTE</u>: Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX** 

<u>VICE-DOYEN</u>: Madame le Professeur Catherine **FAGNERE** 

<u>ASSESSEURS</u>: Madame le Professeur Sylvie **ROGEZ** 

Monsieur le Professeur Serge **BATTU** 

# **PROFESSEURS**:

BATTU Serge CHIMIE ANALYTIQUE

**CARDOT** Philippe CHIMIE ANALYTIQUE ET

**BROMATOLOGIE** 

**DESMOULIERE** Alexis PHYSIOLOGIE

**DUROUX** Jean-Luc BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES

ET INFORMATIQUE

**FAGNERE** Catherine CHIMIE THERAPEUTIQUE – CHIMIE

**ORGANIQUE** 

LIAGRE Bertrand BIOCHIMIE ET BIOLOGIE

**MOLECULAIRE** 

MAMBU Lengo PHARMACOGNOSIE

ROUSSEAU Annick BIOSTATISTIQUE

TROUILLAS Patrick CHIMIE PHYSIQUE – PHYSIQUE

VIANA Marylène PHARMACOTECHNIE

# <u>PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</u>:

PICARD Nicolas PHARMACOLOGIE

**ROGEZ** Sylvie BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

SAINT-MARCOUX Franck TOXICOLOGIE

# <u>ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DES DISCIPLINES</u> <u>PHARMACEUTIQUES</u>:

CHAUZEIX Jasmine (du 01.11.2018 au 31.10.2019) HEMATOLOGIE

JOST Jérémy (du 01.11.2018 au 31.10.2019) PHARMACIE CLINIQUE

# **MAITRES DE CONFERENCES:**

**BASLY** Jean-Philippe CHIMIE ANALYTIQUE ET

BROMATOLOGIE

**BEAUBRUN-GIRY** Karine PHARMACOTECHNIE

**BEGAUD** Gaëlle CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE

DU MEDICAMENT

BILLET Fabrice PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES

ET INFORMATIQUE

CLEDAT Dominique CHIMIE ANALYTIQUE ET

**BROMATOLOGIE** 

COMBY Francis CHIMIE ORGANIQUE ET

**THERAPEUTIQUE** 

COURTIOUX Bertrand PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

**DELEBASSEE** Sylvie MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-

**IMMUNOLOGIE** 

**DEMIOT** Claire-Elise PHARMACOLOGIE

FROISSARD Didier BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE

FABRE Gabin SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET

INGENIERIE APPLIQUEE

JAMBUT Anne-Catherine CHIMIE ORGANIQUE ET

THERAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE

LAVERDET-POUCH Betty PHARMACIE GALENIQUE

**LEGER** David BIOCHIMIE ET BIOLOGIE

**MOLECULAIRE** 

MARION-THORE Sandrine CHIMIE ORGANIQUE ET

THERAPEUTIQUE (jusqu'au 31.01.2019)

MARRE-FOURNIER Françoise BIOCHIMIE ET BIOLOGIE

**MOLECULAIRE** 

MERCIER Aurélien PARASITOLOGIE

MILLOT Marion PHARMACOGNOSIE

MOREAU Jeanne MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-

**IMMUNOLOGIE** 

PASCAUD Patricia PHARMACIE GALENIQUE –

**BIOMATERIAUX CERAMIQUES** 

POUGET Christelle CHIMIE ORGANIQUE ET

**THERAPEUTIQUE** 

VIGNOLES Philippe BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES

ET INFORMATIQUE

**ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE:** 

**BOUDOT** Clotilde (du 01.09.2018 au 31.08.2019) MICROBIOLOGIE

RIOUX Benjamin (du 01.09.2018 au 31.08.2019) CHIMIE ORGANIQUE ET

THERAPEUTIQUE

**PROFESSEUR CERTIFIE:** 

VERCELLIN Karen ANGLAIS

# **PROFESSEURS EMERITES:**

BUXERAUD Jacques (jusqu'au 30.09.2019)

**DREYFUSS** Gilles (jusqu'au 30.09.2019)

MOESCH Christian (jusqu'au 01.01.2019)

#### Remerciements

# À mon président de jury,

Monsieur le Professeur Nicolas PICARD, Professeur Universitaire, Praticien Hospitalier, Service de Pharmacologie, Toxicologie et de Pharmacovigilance, CHU Limoges, Faculté de pharmacie de Limoges

Pour l'honneur que vous me faites de présider mon jury et de juger ce travail.

#### À ma directrice de thèse.

**Madame le Docteur Françoise MARRE-FOURNIER**, Maître de conférences en Biochimie et Biologie Moléculaire, Faculté de pharmacie de Limoges.

Pour avoir accepté de diriger cette thèse, je tiens à vous remercier pour tout le temps que vous avez pu consacrer à ce travail avec toujours autant de gentillesse et d'entrain.

À Monsieur le Docteur Francis COMBY, Maitre de conférences en Chimie Organique et Thérapeutique, Faculté de pharmacie de Limoges.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre de ce jury.

Veuillez recevoir ici l'expression de toute ma gratitude.

# À Madame le Docteur Emmanuelle CANAL, Pharmacien d'officine

Pour m'avoir accueilli lors de mes premiers pas dans le monde de l'officine, pour avoir acceptée d'être membre de mon jury, pour être bien plus qu'une collègue de travail, une amie.

## À toutes les personnes ayant participé, directement ou indirectement, à ce travail,

# À Madame le Docteur Hélène GENIAUX, Pharmacien hospitalier

Pour m'avoir aidé sur l'aspect pharmacovigilance de cette thèse, pour votre savoir et la transmission que vous en faites.

À Monsieur Alexis VERGER, Pharmacien option recherche, titulaire du M2 Nanomédecines et Recherches & Développements Pharmaceutiques.

Pour m'avoir rendu un grand service sur la partie pharmacotechnie, pour tes histoires aussi passionnantes que redondantes, pour le futur professeur que tu incarnes déjà.

# À mes parents,

Je tiens à vous remercier de m'avoir permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui. J'espère que vous êtes fier de moi, autant que je le suis d'être votre fils.

# À ma sœur, Anne-Charlotte,

Merci pour tes talents de correctrice orthographique, merci de jouer, tous les jours et sans faille, ton rôle de l'ainée de la famille.

# À mon frère et ma petite sœur, Antonin et Anaïs,

Merci à vous deux pour votre soutien inconditionnel tout au long de ma vie scolaire et étudiante.

# À mes grands-parents Jean, Odette, Fernand et Marcelle,

Vous êtes les quatre grands-parents qu'un petit-fils puisse rêver, merci pour tout ce que vous m'avez apporté depuis mon plus jeune âge.

# À Audrey,

Notre rencontre date de moins d'un an pourtant, j'ai l'impression de te connaître depuis toujours, merci pour ta bonne humeur et ta tendresse, notre histoire ne fait que commencer.

#### À Charly, Paul et Samy,

Les « bros » de la première (et sans nul doute de la dernière) heure.

# À Damien, Alex, Stéphane, Arnaud, Thibault, Matthieu, Ludovic, Pierre-Marie, et tous les autres,

Pour tous les moments passés ensemble, ma vie étudiante n'aurait pas eu la même saveur sans vous.

#### Aux « vieux » de la corpo,

Pour tout ce que vous avez pu nous transmettre...

# À l'Amicale Corporative des Etudiants en Médecine Maïeutique et Pharmacie de Limoges (ACE2MPL) et aux P'tits Culs Ivres (FEMPL),

Pour tout ce que l'associatif a pu m'apporter au cours de ces années d'études.

# À François Mitterrand,

Pour avoir inventé la Fête.

# **Droits d'auteurs**

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

 $\label{lem:commerciale-Pas} \ \mbox{\bf d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France} \ \ \mbox{\bf disponible en ligne}: \ \ \mbox{\it http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/}$ 



## Liste des abréviations

AFMT : Association Française des Malades de la Thyroïde

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

Anti-RTSH: Anti-recepteur à la Thyréostimuline

Anti-TG: Anti-Thyroglobuline

Anti-TPO: Anti-Thyroperoxydase

AUC: Area Under Curve: aire sous la courbe

BHT: Butylhydroxytoluène

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

DIT: Di-iodotyrosine

EEN: Excipients à Effet Notoire

FDA: Food and Drug Administration

GRAS: Generally Recognized As Safe

INPI: Institut National de la Propriété Industrielle

LDL: Low Density Lipoprotein

MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

MIT: Mono-iodotyrosine

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

RCP: Résumé des Caractéristiques du Produit

T3: Triiodothyronine

T4: Thyroxine

TBG: Thyroxin Binding Globulin

TBPA: Thyroxin Binding Pre-albumin

TPO: Phyroperoxydase

TRH: Thyrotropin Releasing Hormone

TSH: Thyréostimuline

TTR: Transthyrétine

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

# Table des matières

Liste des abréviations	11
Introduction	19
I. Thyroïde, dysfonctionnements et traitements à base de lévothyroxine	20
I.1. La thyroïde et ses dysfonctionnements	
I.1.1. Anatomie de la glande thyroïde	
Morphologie de la glande thyroïde	
Situation de la glande thyroïde	20
I.1.2. Physiologie de la glande thyroïde	20
I.1.2.1. Synthèse des hormones thyroïdiennes	
I.1.2.2. Transport des hormones thyroïdiennes	
I.1.2.3. Contrôle des hormones thyroïdiennes	
I.1.2.4. Effets des hormones thyroïdiennes	22
I.1.2.4.1. Effets sur les métabolismes	22
I.1.2.4.2. Effets spécifiques au niveau des différents tissus	22
Os et squelette	22
Muscles et cœur	22
Le système nerveux	23
Le système reproducteur	23
I.1.3. Dysfonctionnement de la glande thyroïde	23
I.1.3.1. L'hypothyroïdie	23
I.1.3.1.1. Signes et symptômes de l'hypothyroïdie	
I.1.3.1.2. Etiologie des hypothyroïdies	
La carence en iode	24
Insuffisance thyroïdienne primaire	24
Insuffisance thyroïdienne centrale ou secondaire	24
Hypothyroïdies congénitales du nouveau-né	24
I.1.3.1.3. Traitements de l'hypothyroïdie	24
I.1.3.2. L'hyperthyroïdie	25
I.1.3.2.1. Signes et symptômes dans l'hyperthyroïdie	25
I.1.3.2.2. Etiologies des hyperthyroïdies	
Adénome sécrétant	25
Adénome hypophysaire thyréotrope	25
La maladie de Basedow	25
I.1.3.2.3. Traitements de l'hyperthyroïdie	26
I.1.3.3. Les thyroïdites	26
Thyroïdite subaiguë de De Quervain	26
Thyroïdite d'Hashimoto	26
Thyroïdite du post-partum	27
I.1.3.4. Médicaments et thyroïde	27
I.1.3.5. Tableau récapitulatif des signes cliniques	28
I.1.4. Détection	28
I.1.4.1. Exploration	28
TSH	28
T4 et T3 libre	29
Test dynamique	29

Dosage des anticorps antithyroïdiens	
I.1.4.2. Démarche diagnostique	
I.1.4.2.1. Diagnostic de l'hypothyroïdie	
Examen clinique	30
Dosage sanguin	30
Examen complémentaires	31
I.1.4.2.2. Diagnostic de l'hyperthyroïdie	31
L'examen clinique	31
Le dosage sanguin	32
Les examens complémentaires	32
I.2. La lévothyroxine sodique	33
I.2.1. La molécule	33
I.2.1.1. Formule Chimique	33
I.2.1.2. Pourquoi sodique ?	
I.2.1.3. Caractère organoleptique	
I.2.2. Propriétés pharmacologiques	
I.2.2.1. Pharmacocinétique	
Absorption	
Distribution	
Métabolisation	
Elimination	
I.2.2.2. Pharmacodynamie	
I.2.3. Mise en place du traitement	
I.2.3.1. Médicament à marge thérapeutique étroite	
I.2.3.2. Posologie et mode d'administration (21)	
I.2.3.2.1. Adulte	
Posologies courantes	
Posologies particulières	
I.2.3.2.2. Enfant	
I.2.3.3. Variabilité de la réponse	
I.2.3.3.1. Précautions d'emploi	
I.2.3.4. Grossesse et allaitement	
I.2.3.4.1. Interactions avec les plantes	
Le soja (Glycine max)	
L'arjuna (Terminalia arjuna)	
Les poivres (Famille des <i>Piper</i> )	
Le café	
I.2.3.4.2. Interactions médicamenteuse	
I.2.3.4.3. Le tabac	
I.2.4. Contre-indications	
I.2.5. Effets indésirables	
I.3. Différents traitements disponibles avant le changement de formule de Levothyrox®	
I.3.1. Levothyrox® (Ancienne Formule) (21)	
I.3.2. La mise en place de 2 génériques de Levothyrox <sup>®</sup> (25)	
I.3.3. L-thyroxine SERB® goutte (27)	
I.3.4. L-thyroxine SERB® injectable (28)	
I.3.5. Euthyral <sup>®</sup> (30)	42
II. Le changement de formule	43

II.1. Pourquoi ce changement ?	43
II.1.1. Historique	43
II.1.2. Changement de formule dans les autres pays	43
Etats-Unis	43
Danemark	44
Israël	44
Belgique	44
II.1.3. Mise en place de deux génériques	44
Perturbation de l'équilibre thyroïdien lors du passage au générique	45
Spécifications des spécialités	45
Stabilité dans le temps	46
Conclusion	46
II.1.4. Prises de mesures de l'ANSM	47
II.1.5. Autres hypothèses entrainant le changement de formule	47
II.1.5.1. Perte de brevet	47
II.1.5.2. Marché chinois	48
II.1.5.3. Faire des économies	49
II.1.5.4. Conflit d'intérêt entre ANSM et Merck	49
II.2. Le changement	50
II.2.1. Dates clés	50
II.2.2. Aspect de pharmacotechnie	52
II.2.2.1. Le lactose	52
II.2.2.2. Le mannitol	53
II.2.2.3. L'acide citrique anhydre	54
II.2.2.4. En résumé :	54
II.2.3. Teneur et stabilité du principe actif	55
II.2.4. Rapport de bioéquivalence	
II.2.5. Etude de proportionnalité	56
II.2.6. Conditionnement	56
II.3. La communication autour du changement	58
Points positifs	65
Points négatifs	65
II.4. Conséquences	66
II.4.1. Dérèglements	66
II.4.1.1. Pharmacovigilance	66
Premier constat	67
Deuxième constat	67
Troisième constat	67
Quatrième constat	67
II.4.2. Comment l'expliquer	68
II.4.2.1. Analyse de l'étude de bioéquivalence	
Bioéquivalence ?	68
Réserves	70
Sous dosage :	71
Surdosage:	72
Fluctuations:	
II.4.2.2. Autres facteurs	74
Facteurs externes	74

Le rôle d'un « champion »	. 74
Facteurs patients:	. 75
Absence d'alternatives :	. 75
Problème des excipients :	. 75
Couverture médiatique :	. 75
Défaut de communication :	. 75
Effet nocebo:	. 76
Conclusion	. 76
II.4.2.3. Autres explications	. 76
Nano particules de métaux lourds	. 76
Faible teneur en lévothyroxine	. 76
L'acide citrique dégrade le principe actif	. 77
Les syndromes d'Ehlers-Danlos	. 77
II.4.3. Conséquences	. 78
II.4.3.1. Patients	. 78
Recherche de l'ancienne formule à l'étranger	. 78
Arrêt du traitement	. 78
Changement de laboratoire	. 78
Pétition et poursuites juridiques	. 78
II.4.3.2. Autorités sanitaires	. 78
II.4.3.3. Remise en question de la prise en charge des dysthyroïdies	. 80
Surdiagnostic des cancers de la thyroïde	. 80
Mauvaise prescription	. 80
III. Ressenti, rôles du pharmacien et réflexion personelle	. 82
III.1. Ressenti personnel	
III.2. Rôles du pharmacien	
III.3. Réflexion personnelle	
Apprendre des erreurs des autres	
Améliorer les études de bioéquivalence	
Améliorer l'information et la communication.	
Se prémunir des risques	
Recentrer sur le patient	. 85
Mieux former et rajouter des missions au pharmacien	
Conclusion	
Références bibliographiques	
Annexes	
Serment De Galien	. 99

# **Table des illustrations**

Figure I : Schéma anatomique de la glande thyroïde (4)	0
Figure II : Schéma représentant la synthèse des hormones thyroïdiennes (6)	:1
Figure III: Exophtalmie et goitre chez une patiente atteinte de la maladie de Basedow.(10) 2	6
Figure IV : arbre décisionnel dans le diagnostic d'une hypothyroïdie (17)	1
Figure V : arbre décisionnel dans le diagnostic d'une hyperthyroïdie (17)	2
Figure VI: Formule chimique de la Lévothyroxine sodique ou 3,5,3',5'tétraiodo-L-thyronine 3	3
Figure VII: Conditionnement secondaire de Levothyrox® 100µg ancienne formule (24)	0
Figure VIII: Conditionnement secondaire de Lévothyroxine Biogaran® (26)	0
Figure IX: Conditionnement secondaire de L-thyrxoine SERB® goutte (source personnelle)	.1
Figure X: Une ampoule et le conditionnement secondaire de L-thyroxine SERB® injectable (29) 4	.1
Figure XI: Conditionnement secondaire d'Euthyral® (source personnelle)	.2
Figure XII: Distribution de la teneur en LT4 de 10 comprimés de lots différents dosages du princeps e des génériques (31)	
Figure XIII : représentation de la molécule de lactose (58)	2
Figure XIV : représentation de la molécule de mannitol (60)	3
Figure XV : représentation de la molécule d'acide citrique (63)	4
Figure XVI: Evolution dans le temps de la moyenne des concentrations sanguines de Levothyrox ancienne et nouvelle formule (65)	6
Figure XVII : Anciens et nouveaux conditionnements comparés (Merck®)	7
Figure XVIII : Photographie du conditionnement de l'ancienne (gauche) et de la nouvelle formule (droite) (source personnelle)	7
Figure XIX : Photocopie de la Lettre de Merck envoyée aux professionnels de santé le 27/02/2017 (1/2) (52)	9
Figure XX : Photocopie de la Lettre de Merck envoyée aux professionnels de santé le 27/02/2017 (2/2 (52)	
Figure XXI : Communiqué ANSM du 02/03/2017 1/2 (52)	1
Figure XXII : Communiqué ANSM du 02/03/2017 2/2 (52)	2
Figure XXIII : Photocopie de l'alerte de Merck reçue le 15/03/2017 à la Pharmacie de Beaubreuil 6	3
Figure XXIV : Photocopie de l'alerte de Merck reçue le 03/04/2017 à la Pharmacie de Beaubreuil 6	4
Figure XXV : Courbes d'absorption de T4 en fonction du temps avec Levothyrox® ancienne et nouvelle formule page 763/1628 (37)	9
Figure XXVI : Courbes d'absorption de T4 en fonction du temps avec Levothyrox® ancienne et nouvelle formule page 793/1628 (37)	

Figure XXVII : Courbes d'absorption de T4 en fonction du temps avec Levothyrox® ancienne et nouvelle formule page 890/1628 (37)	71
Figure XXVIII : Courbes d'absorption de T4 en fonction du temps avec Levothyrox® ancienne et nouvelle formule page 956/1628 (37)	71
Figure XXIX: Courbes d'absorption de T4 en fonction du temps avec Levothyrox <sup>®</sup> ancienne et nouvelle formule page 947/1628 (37)	72
Figure XXX : Courbes d'absorption de T4 en fonction du temps avec Levothyrox® ancienne et nouvelle formule page 827/1628 (37)	72
Figure XXXI : Courbes d'absorption de T4 en fonction du temps avec Levothyrox® ancienne et nouvelle formule page 795/1628 (37)	73
Figure XXXII : Courbes d'absorption de T4 en fonction du temps avec Levothyrox <sup>®</sup> ancienne et nouvelle formule page 798/1628 (37)	73
Figure XXXIII : Courbes d'absorption de T4 en fonction du temps avec Levothyrox® ancienne et nouvelle formule page 935/1628 (37)	74

# **Table des tableaux**

Tableau I: Tableau récapitulatif des signes cliniques des dysthyroïdies (Cours D <sup>r</sup> Marre-Fournier) 20
Tableau II : Valeurs usuelles de la T4L en fonction de l'âge et de la physiologie (15,16)2
Tableau III : Prévalence des anticorps antithyroïdiens (17)
Tableau IV : Chronologie des événements concernant le nouveau Levothyrox® (32,48,48–57) 50
Tableau V: Tableau regroupant les chiffres des rapports 1 et 2 de pharmacovigilance sur Levothyrox® (32,66)
Tableau VI : Tableau décrivant les nouvelles alternatives au Levothyrox® (49–51)
Tableau VII : Tableau des interactions avec la glande thyroïde ou les hormones thyroïdiennes réalisé à l'aide du Stockley drug interaction (21,23,86,87)
Tableau VIII : Tableau regroupant les excipients des différentes formes à base de lévothyroxine sodique (59)

# Introduction

Levothyrox<sup>®</sup> est une spécialité contenant de la lévothyroxine sodique autorisée depuis plus de 30 ans en France. Ses indications sont l'hypothyroïdie et les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie où il est nécessaire de freiner la thyréostimuline (TSH).

En 2012, on estime à environ 2,9 millions le nombre de personnes traitées par Levothyrox<sup>®</sup> en France, ce qui en fait, en termes de quantité, la 6<sup>e</sup> spécialité la plus vendue en ville. (1)

Afin de garantir une stabilité plus importante de la teneur en substance active tout le long de la durée de conservation du médicament, le laboratoire Merck a réalisé, à la demande de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), une modification de la formule de Levothyrox<sup>®</sup>.

En mars 2017, la nouvelle formule dont le lactose a été remplacé par du mannitol et de l'acide citrique, a été mise à disposition en France. C'est à partir d'août 2017 qu'une certaine gêne se fait ressentir chez des patients victimes d'effets indésirables avec la nouvelle formule. Les médias emploient alors le terme de « *crise du Levothyrox* », il s'en suit une opposition entre les autorités sanitaires, le laboratoire, les professionnels de santé et les patients.

Mais alors pourquoi l'ANSM a-t-elle demandé une modification de formule au laboratoire ? D'où vient l'apparition des effets indésirables lors du passage à la nouvelle formule ? Quelles sont les erreurs commises par les différents acteurs du changement de formule ? Quels sont les rôles que le pharmacien doit adopter dans de telles situations ?

L'objectif de ce travail et de répondre à ces questions, en commençant par la thyroïde, ses dysfonctionnements et les traitements à base de lévothyroxine sodique. Nous continuerons en développant le changement de formule avec ses tenants et ses aboutissants. Pour finir sur le rôle du pharmacien, mon ressenti et une réflexion personnelle.

# I. Thyroïde, dysfonctionnements et traitements à base de lévothyroxine

# I.1. La thyroïde et ses dysfonctionnements

#### I.1.1. Anatomie de la glande thyroïde

#### Morphologie de la glande thyroïde

La glande thyroïde comprend deux lobes, unis par un isthme relativement mince. Elle est entourée d'une mince capsule fibreuse qui envoie des septums dans la profondeur de la glande.

Du tissu conjonctif unit la capsule de la glande thyroïde au cartilage cricoïde et aux anneaux supérieurs de la trachée. (2)

Chez l'adulte la thyroïde pèse environ 25 g.

Elle est parsemée de nombreux follicules qui participent à toutes les phases de synthèse et de sécrétion des hormones thyroïdiennes. (3)

#### Situation de la glande thyroïde

La glande thyroïde se situe à la hauteur des vertèbres C5 à T1, à la face profondes des muscles sternothyroïdiens et sterno-hyoïdiens. Ses deux lobes occupent les positions antérolatérales par rapport au larynx et à la trachée. (2)

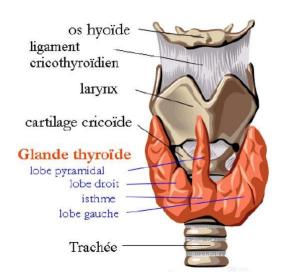


Figure I : Schéma anatomique de la glande thyroïde (4)

# I.1.2. Physiologie de la glande thyroïde

La physiologie de la glande thyroïde et la biosynthèse des hormones thyroïdiennes permettent de comprendre les différents dysfonctionnements qui emmènent aux dysthyroïdies.

#### I.1.2.1. Synthèse des hormones thyroïdiennes

L'iode élément essentiel des hormones thyroïdiennes est apporté par l'alimentation, il est absorbé au niveau intestinal sous forme d'iodure.

Il est capté dans la thyroïde selon un mécanisme actif. La thyroperoxydase (TPO) va oxyder l'iodure qui réagira par une réaction d'iodation avec les résidus tyrosine de la protéine nommée thyroglobuline pour former des mono-iodotyrosine (MIT) et Di-iodotyrosine (DIT).

Par une réaction de conjugaison une molécule de MIT et une molécule de DIT donneront la triiodothyronine appelée T3 car elle contient trois atomes d'iode, et deux molécules de DIT donneront la thyroxine appelée T4. Ces deux molécules sont les hormones thyroïdiennes physiologiquement importantes. (3,5)

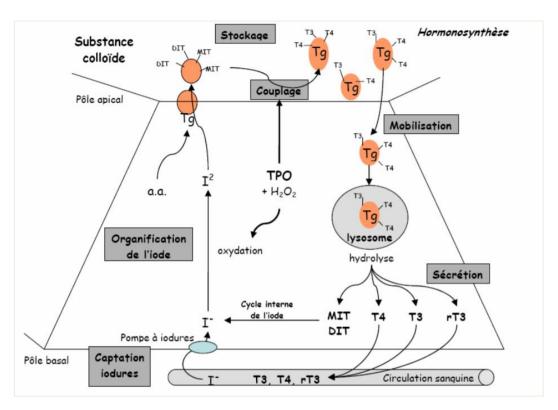


Figure II : Schéma représentant la synthèse des hormones thyroïdiennes (6)

La thyroïde sécrète principalement T4. La conversion de T4 en T3 se produit dans de nombreux organes notamment le foie, grâce à une enzyme, la thyroxine-5'-désiodase qui réalise la 5'-monodésiodation de T4. Ainsi, 80 % de la T3 provient de la désiodation de la T4 et seulement 20 % provient de la synthèse thyroïdienne.

# I.1.2.2. Transport des hormones thyroïdiennes

En raison de leur caractère lipophile, les hormones thyroïdiennes (principalement T4), sont transportées dans le sang par 3 protéines :

- thyroxin binding Globulin (TBG);
- thyroxine binding pré-Albumin (TBPA) ou Transthyrétine(TTR);
- l'albumine.

La fraction non liée représente la forme active de la molécule.

#### I.1.2.3. Contrôle des hormones thyroïdiennes

Le contrôle se fait par l'axe hypotalamo-hypophysaire plus particulièrement par la Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) provenant de l'hypothalamus qui stimule la sécrétion de Thyréostimuline (TSH) produit dans l'hypophyse.

La TSH quant à elle stimule la production de T3 et T4 en augmentant l'expression du gène codant pour la TPO.

Le mécanisme de base du contrôle de la production de TSH est le rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes sur l'antéhypophyse, mais également à un degré moindre sur l'hypothalamus. Un trop haut taux d'hormone thyroïdienne aura donc pour effet de freiner la production de TSH et inversement.

#### I.1.2.4. Effets des hormones thyroïdiennes

On retrouve des récepteurs aux hormones thyroïdiennes dans les noyaux de la plupart des cellules de l'organisme. Ainsi T3 et T4 vont agir sur de nombreux organes et tissus. Les récepteurs peuvent lier à la fois T3 et T4, mais avec une affinité bien plus forte pour T3.

La plus grande partie de T4 qui pénètre dans les cellules étant désiodée en T3, la plupart des sites de fixation des récepteurs sont occupés par T3, ce qui fait de T3 la forme active des hormones thyroïdiennes.

Ils agissent tous les deux par une induction de la transcription de gènes et de la synthèse protéique.(3)

#### I.1.2.4.1. Effets sur les métabolismes

Ces hormones augmentent la consommation d'oxygène et la thermogénèse : le métabolisme basal est plus élevé :

- les concentrations sanguines de cholestérol sont diminuées. La synthèse hépatique du cholestérol est stimulée, mais la dégradation de celui-ci l'est plus encore;
- la production et l'utilisation du glucose vont être augmentées;
- au niveau du métabolisme des protéines, on observe qu'à doses physiologiques, les hormones thyroïdiennes sont anabolisantes grâce à une action directe et indirecte, en stimulant d'autres substances anabolisantes comme les glucocorticoïdes. Cependant, à doses trop élevées, elles ont un effet catabolisant. (7)

#### I.1.2.4.2. Effets spécifiques au niveau des différents tissus

#### Os et squelette

Les hormones thyroïdiennes agissent à la fois sur la synthèse et la destruction osseuse. La destruction étant un peu plus active que la synthèse, une ostéoporose peut apparaître dans les hyperthyroïdies, réversible au retour à l'euthyroïdie.

## Muscles et cœur

Ces hormones ont une action sur les protéines musculaires, en particulier la myosine.

Au niveau cardiaque, la T3 et la T4 ont un effet :

- chronotrope (augmentent la fréquence cardiaque) ;
- ionotrope (augmentent la force de contraction);
- dromotrope (facilite la vitesse de conduction).

Les muscles lisses sont également concernés, comme ceux impliqués dans la motilité intestinale : une augmentation du métabolisme thyroïdien les stimule, accélérant le transit jusqu'à provoquer une diarrhée.

#### Le système nerveux

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans le développement et la maturation du système nerveux. Une carence à la naissance ou pendant les premières années de vie peut conduire à un retard mental plus ou moins important.

Chez l'adulte, un manque d'hormones va ralentir l'intellect, le sujet devient léthargique.

Au contraire, un sujet qui reçoit un excès d'hormones thyroïdiennes est hyper-irritable et réagit excessivement à son environnement.

#### Le système reproducteur

La thyroïde intervient dans le déroulement de la puberté, une hypothyroïdie peut être responsable d'un retard de puberté.

Chez l'adulte, un dysfonctionnement thyroïdien perturbe la fertilité et la sexualité.

#### I.1.3. Dysfonctionnement de la glande thyroïde

# I.1.3.1. L'hypothyroïdie

Toute affection caractérisée par des concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes restant longtemps inférieures à la normale est appelée hypothyroïdie.

L'anomalie peut théoriquement être primaire, c'est-à-dire provenant de la glande thyroïde, secondaire, provenant de l'antéhypophyse ou tertiaire, qui découle de l'hypothalamus. Dans plus de 95 % des cas il s'agit d'anomalies primaires dues à des lésions, à des pertes de tissu fonctionnel thyroïdien ou à des apports insuffisants en iode.

#### I.1.3.1.1. Signes et symptômes de l'hypothyroïdie

Les signes et symptômes de l'hypothyroïdie peuvent être modérés ou sévères chez l'adulte, en fonction du degré de carence hormonale.

Ils comportent une sensibilité au froid et une tendance à la prise de poids, ces deux symptômes sont liés à la baisse des effets calorigènes.

Beaucoup d'autres symptômes sont diffus et non spécifiques, comme la fatigue, la perte de cheveux, la baisse de l'appétit, le ralentissement de la fonction gastro-intestinale et la diminution de la fonction mentale.

Dans l'hypothyroïdie sévère non traitée, certains polymères hydrophiles appelés glycosaminoglycanes s'accumulent dans l'espace interstitiel en des régions disséminées de l'organisme. Normalement, les hormones préviennent ou suppriment une sur-expression de ces composés extracellulaires qui sont

sécrétés par les cellules du tissu conjonctif. Ces molécules hydrophiles piègent les molécules d'eau. Il apparaît alors un aspect bouffi caractéristique de la face et d'autres régions du corps, appelé myxœdème. (3)

#### I.1.3.1.2. Etiologie des hypothyroïdies

#### La carence en iode

Une forme d'hypothyroïdie disséminée dans le monde est due à une carence en iode. Dans ce cas, la synthèse des hormones thyroïdiennes est perturbée et leur concentration plasmatique diminue. Il n'y a alors plus de rétrocontrôle négatif qui s'exerce sur l'hypothalamus et l'hypophyse, et les concentrations de TRH et donc de TSH s'élèvent à long terme dans la circulation sanguine. Il en résulte une sur-stimulation de la thyroïde, avec apparition de goitres.

Cette forme d'hypothyroïdie est réversible si les repas sont enrichis en iode. Elle est extrêmement rare dans les pays occidentaux, en raison de la généralisation du sel de table iodé.

## Insuffisance thyroïdienne primaire

L'hypothyroïdie primaire se produit lorsque la glande thyroïde est défectueuse.

La cause la plus courante de l'hypothyroïdie chez les adultes est la thyroïdite de Hashimoto (cf. I.1.3.3.1).

Elle peut également être provoquée par le traitement de l'hyperthyroïdie qui consiste à inactiver la glande chirurgicalement, à l'aide de médicament ou par administration d'iode radioactif. (8)

#### Insuffisance thyroïdienne centrale ou secondaire

L'hypothyroïdie centrale ou secondaire est la conséquence d'un déficit hypophysaire en TSH dans le cadre d'une pathologie hypophysaire souvent méconnue, son diagnostic repose sur la baisse de la T4 libre avec une TSH basse ou normale. (9)

#### Hypothyroïdies congénitales du nouveau-né

Elle est due à un mauvais développement de la thyroïde du fœtus, soit par une agénésie de la thyroïde, la glande ne s'est pas du tout développée (25%) soit par ectopie, le tissu thyroïdien se trouve à d'autres endroits (50%).

Cet état est incompatible avec la vie du nouveau-né. Depuis 1976, le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale en France est obligatoire, entre le 3eme et 5eme jour de vie (test de Guthrie). (Cours du D<sup>r</sup> Marre-Fournier)

#### I.1.3.1.3. Traitements de l'hypothyroïdie

La lévothyroxine est le traitement de référence de l'hypothyroïdie.

La liothyronine quant à elle a pour seules indications les situations exceptionnelles où une correction plus rapide de l'hypothyroïdie est indispensable. Trois prises par jour sont nécessaires pour obtenir un taux plasmatique stable. (9)

#### I.1.3.2. L'hyperthyroïdie

Comme dans l'hypothyroïdie il existe plusieurs causes d'hyperthyroïdie (ou thyrotoxicose), caractérisées par des concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes restant longtemps supérieures à la normale.

#### I.1.3.2.1. Signes et symptômes dans l'hyperthyroïdie

Dans l'hyperthyroïdie, on retrouve une intolérance à la chaleur, une perte de poids, une augmentation de l'appétit et souvent des signes d'hyperactivité du système nerveux sympathique (anxiété, tremblement agitation, augmentation de la fréquence cardiaque). Elle peut être très sévère notamment en raison de ses effets cardiovasculaires.

#### I.1.3.2.2. Etiologies des hyperthyroïdies

#### Adénome sécrétant

Les adénomes toxiques de la thyroïde sont des tumeurs bénignes qui sécrètent des hormones thyroïdiennes, en particulier la thyroxine. Ils correspondent à 20% des hyperthyroïdies. C'est donc une hyperthyroïdie primaire.

Les signes cliniques sont les mêmes que dans la maladie de Basedow hormis l'exophtalmie.

L'imagerie est utilisée pour localiser la tumeur sécrétante.

Un ensemble de plusieurs adénomes toxiques est appelé goitre multi-nodulaire toxique.

#### Adénome hypophysaire thyréotrope

Ici l'hyperthyroïdie est due à une tumeur hypophysaire qui sécrète anormalement de la TSH entrainant une hyperstimulation de la thyroïde avec formation d'un goitre dans 90% des cas. C'est donc une hyperthyroïdie secondaire ou centrale.

#### La maladie de Basedow

Cette maladie auto-immune est plus fréquente chez la femme et peut s'installer progressivement. Elle correspond à 60% des hyperthyroïdies, touchant 2% de la population (cours du D<sup>r</sup> Marre-Fournier).

Dans le plasma de ces patients il existe des anticorps dirigés contre les récepteurs à la TSH. Mais ici les anticorps anti-récepteurs stimulent les récepteurs. Il apparaît alors une augmentation de la production d'hormones thyroïdiennes car le rétrocontrôle négatif diminue la TSH mais n'inhibe pas la production d'anticorps. Ainsi la maladie de Basedow se caractérise par de forte concentration en T3 et T4 malgré la suppression de TSH.

L'hypertrophie soutenue par la stimulation importante de la glande fait apparaître un goitre ainsi qu'une exophtalmie.



Figure III: Exophtalmie et goitre chez une patiente atteinte de la maladie de Basedow.(10)

#### I.1.3.2.3. Traitements de l'hyperthyroïdie

Le traitement peut reposer sur des antithyroïdiens de synthèse (exemple : Thyrozol® thiamazol)(11), une ablation chirurgicale de la glande thyroïde ou la destruction d'une partie de la thyroïde par de l'iode radioactif.

Après la chirurgie ou la destruction par l'iode radioactif, le patient peut être amené à prendre quotidiennement des médicaments de substitution à base de lévothyroxine (T4). (3)

## I.1.3.3. Les thyroïdites

Les thyroïdites sont des inflammations de la glande thyroïde, le patient passe d'une période d'hyper puis d'hypothyroïdie.

Elles peuvent être bénignes : entrainer une guérison avec ou sans séquelle ou ne jamais guérir et entrainer un état d'hypo ou d'hyper-thyroïdie. (Cours du D<sup>r</sup> Marre-Fournier)

#### Thyroïdite subaiguë de De Quervain

La thyroïdite subaiguë de De Quervain est causée par une infection virale ORL (otite, angine) qui se propage dans la glande thyroïde. Elle représente 5% des dysthyroïdies.

En première phase, une cytolyse des cellules thyroïdiennes entraine un déversement de leur contenu dans le plasma ce qui conduit à une augmentation des concentrations en hormones thyroïdiennes et donc à une hyperthyroïdie.

Une fois cette phase passée, la thyroïde entre dans une phase d'hyposécrétion par la perte de nombreuses cellules, on passe alors dans un état d'hypothyroïdie. S'en suit une guérison spontanée sans séquelle.

Cette thyroïdite ne nécessite pas de bilan biologique, les signes cliniques suffisent à établir le diagnostic. (Cours D<sup>r</sup> Marre-Fournier)

#### Thyroïdite d'Hashimoto

La thyroïdite de Hashimoto est due à une infiltration lymphocitaire du parenchyme thyroïdien secondaire à une réaction auto-immune survenant sur un terrain génétique particulier. Elle est probablement favorisée par des facteurs environnementaux.

Elle se caractérise par un goitre ferme et irrégulier et la présence d'anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) circulants à des taux qui peuvent être très élevés. Très rarement, en cas de négativité des anticorps anti-TPO, la présence d'anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg) permet d'affirmer le diagnostic.

Les manifestions cliniques sont celles d'une hyperthyroïdie transitoire puis d'une hypothyroïdie par destruction progressive des thyréocytes. (12)

# Thyroïdite du post-partum

Elle est causée par une inflammation chronique de la glande thyroïde qui touche 5 à 10% des nouvelles mamans.

La première phase de la maladie est une phase transitoire d'hyperthyroïdie qui dure deux mois. Le principal signe clinique est une hyperactivité marquée. Cette première phase passe souvent inaperçue puisque les symptômes sont similaires à ceux d'une vie de jeune maman.

La seconde phase est une phase d'hypothyroïdie qui dure de deux mois jusqu'à un an après l'accouchement. Les signes cliniques correspondent à une dépression du post-partum.

Chez 20% des femmes cette thyroïdite devient permanente, il faut donc un traitement hormonal substitutif à vie par lévothyroxine.

Chez les 80% des femmes qui ont une thyroïdite transitoire (dure moins d'un an), elle récidive généralement à l'accouchement suivant (40% des cas). (Cours du D<sup>r</sup> Marre-Fournier)

#### I.1.3.4. Médicaments et thyroïde

De nombreux médicaments peuvent perturber le bilan thyroïdien, ils sont détaillés dans le tableau en annexe 1.

Un des plus connus est l'Amiodarone, un anti-arythmique de classe III. Molécule riche en iode, elle entraîne une perturbation discrète du bilan thyroïdien chez la majorité des patients et une dysthyroïdie chez près de 20% d'entre eux.

- L'hypothyroïdie, plus souvent rencontrée dans les pays sans carence iodée, se substitue par lévothyroxine et ne nécessite pas l'arrêt de l'amiodarone.
- L'hyperthyroïdie, plus fréquente dans les zones de carence iodée, est prise en charge de façon plus complexe et motive généralement l'arrêt de l'amiodarone. On distingue l'hyperthyroïdie de type 1, induite par la surcharge iodée et traitée en premier lieu par antithyroïdiens de synthèse, et celle de type 2 résultant de l'effet cytotoxique de l'amiodarone et traitée par glucocorticoïde.

Compte tenu du risque de dysthyroïdie, il est recommandé de contrôler régulièrement la TSH chez les patients traités par amiodarone. (13)

# I.1.3.5. Tableau récapitulatif des signes cliniques

Tableau I: Tableau récapitulatif des signes cliniques des dysthyroïdies (Cours D<sup>r</sup> Marre-Fournier)

	Hypothyroïdie	Hyperthyroïdie	
Métabolisme basal	Diminué	Augmenté	
	Frilosité	Thermophobie	
	Hyposudation	Hypersudation	
	Anorexie	Hyperphagie	
	Prise de poids	Amaigrissement	
	Hypotonie	Hypertonie, tremblements	
	Syndrome dépressif	Nervosité, agressivité, hyperémotivité	
Tube digestif	Constipation	Diarrhée	
Phanères, peau	Cheveux secs, cassants	Cheveux gras	
	Dépilation massive		
	Ongles cassants		
	Myxoedème		
Système cardio-vasculaire	Bradycardie	Tachycardie	
		Troubles du rythme	

# I.1.4. Détection

# I.1.4.1. Exploration

Les différents dosages sont essentiels pour définir la dysthyroïdie du patient. Cependant il faut tenir compte des variations dues au matériel utilisé, à l'âge du patient ainsi qu'aux interactions médicamenteuses.

# **TSH**

Le dosage de TSH est indispensable au diagnostic et au suivi des désordres thyroïdiens.

La TSH est sécrétée par l'hypophyse de façon continue mais avec des variations nycthémérales (pic à l'endormissement). L'heure de prélèvement entre 8h et 18h permet d'éviter ces variations.

Les dosages utilisent des méthodes immunologiques dites de 3ème génération, extrêmement fiables, avec une sensibilité fonctionnelle  $\leq 0.02 \text{ mUI/L}$ .

Cependant, les résultats de TSH peuvent dépendre de la trousse de dosage utilisée et les normes admises peuvent varier selon les études.

Valeur usuelle : **TSH** [1,8 - 36] **pmol/L** ou [0,3 - 6] **mUI/L** (14)

#### T4 et T3 libre

Dans un second temps, il est possible de doser les hormones thyroïdiennes sous leurs formes libres T3L et T4L. La méthode de référence est le radio-immuno-dosage.

La concentration de T3L et T4L varie en fonction de l'âge, de la physiologie (taux élevé chez la femme enceinte et nouveau-né) et lors de pathologies (insuffisance rénale chronique).

Tableau II: Valeurs usuelles de la T4L en fonction de l'âge et de la physiologie (15,16)

T4 libre [pmol/L]			
Enfants de 0 à 1 an	[15 – 32]		
Adulte	[10 - 26]		
Grossesse premier trimestre	[9-21]		
Grossesse deuxième trimestre	[8-19]		
Grossesse troisième trimestre	[7 – 16]		
T3 libre [pmol/L]			
0 à 1 an	[4.5 – 10.5]		
1 à 20 ans	[5.4 – 9.1]		
20 à 60 ans	[3.8 – 7.1]		
Au-delà de 60 ans	[2.8 - 6.5]		
Grossesse troisiéme trimestre	[3.4 – 6.5]		

# Test dynamique

Il est également possible d'effectuer un test dynamique, qui consiste à stimuler la production de TSH et donc d'hormones thyroïdiennes par administration de TRH.

- si le test est positif, il y aura augmentation de la production d'hormones thyroïdiennes ;
- s'il est négatif, il n'y a pas d'augmentation de la production d'hormones thyroïdiennes, donc pas de stimulation de la TSH, le dérèglement provient de l'axe hypothalamo-hypophysaire, on parle d'insuffisance thyroïdienne centrale ou secondaire.

#### Dosage des anticorps antithyroïdiens

Il est possible de doser les différents anticorps antithyroïdiens, ils guident le praticien vers le diagnostic de la maladie mais il est concevable de les retrouver dans la population générale, c'est donc un dosage de dernière intention.

Tableau III : Prévalence des anticorps antithyroïdiens (17)

	Prévalence			
Anticorps	Population générale	Maladie de Basedow	Thyroïdite d'Hashimoto	
Antithyroglobuline (anti-Tg)	3 %	12-30 %	35-60 %	
Antithyroperoxydase (anti-TPO)	10-15 %	45 – 80 %	80 – 99 %	
Anti-récepteur de la TSH (anti-RTSH)	1-2 %	70 – 100 %	6 – 60 %	

#### I.1.4.2. Démarche diagnostique

#### I.1.4.2.1. Diagnostic de l'hypothyroïdie

#### **Examen clinique**

Le diagnostic de l'hypothyroïdie est le plus souvent établi par le médecin traitant, en collaboration avec des médecins spécialistes (endocrinologue, radiologue...)

Le médecin effectue un examen clinique complet. Une hypercholestérolémie peut l'alerter sur une éventuelle hypothyroïdie, il peut dans certains cas palper une grosseur à la face antérieure du cou pour déceler un goitre thyroïdien mais le dosage sanguin reste déterminant pour le diagnostic final.

#### Dosage sanguin

Les signes cliniques d'hypothyroïdie étant peu sensibles et peu spécifiques, le diagnostic est fondé sur le dosage des hormones thyroïdiennes, mais surtout de la TSH.

L'hypothyroïdie est dite clinique (ou patente, ou avérée) lorsque les signes cliniques sont francs, la TSH augmentée et la T4 libre abaissée.

Elle est dite infra-clinique (ou fruste, ou asymptomatique, ou occulte) lorsque les signes sont minimes ou absents, avec une TSH augmentée confirmée par un deuxième dosage à 1 mois, et une T4 libre normale.

Si l'hypothyroïdie est confirmée, les anticorps anti-TPO doivent être dosés en absence d'étiologie évidente, afin de diagnostiquer une éventuelle thyroïdite de Hashimoto. (8)

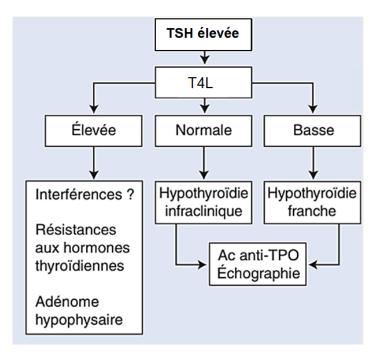


Figure IV : arbre décisionnel dans le diagnostic d'une hypothyroïdie (17)

## Examen complémentaires

Plusieurs examens complémentaires permettent d'affiner le diagnostic de l'hypothyroïdie :

- L'échographie thyroïdienne décrit la thyroïde dont l'aspect varie selon la cause de l'hypothyroïdie : augmentation de volume de la glande ou atrophie, présence de nodules ;
- la scintigraphie thyroïdienne permet de mesurer la fixation de l'iode par la thyroïde. Cet examen consiste à administrer un produit radioactif inoffensif qui se fixe sur la thyroïde et émet des radiations, enregistrées par une caméra spécifique. La scintigraphie permet ainsi d'obtenir une image du fonctionnement de la thyroïde et de détecter les zones sécrétant des hormones thyroïdiennes;
- des tests biologiques peuvent être utiles, permettant d'évaluer son retentissement sur le fonctionnement de l'organisme (bilan métabolique...);
- d'autres examens évaluant le retentissement de l'hypothyroïdie sur les organes (électrocardiogramme, échodoppler cardiaque...) sont parfois nécessaires.

#### I.1.4.2.2. Diagnostic de l'hyperthyroïdie

## L'examen clinique

Un goitre est parfois visible à l'œil nu.

En palpant le cou, le médecin découvre :

- une grosseur unique ou un nodule thyroïdien ;
- une thyroïde augmentée de volume (goitre) avec présence ou non de nodules thyroïdiens.

# Le dosage sanguin

On distingue l'hyperthyroïdie clinique (ou patente, ou avérée), qui associe des signes cliniques francs à une biologie perturbée (TSH plasmatique effondrée, T4 libre et T3 libre augmentées) de l'hyperthyroïdie infra-clinique (ou fruste, ou asymptomatique), où seule la biologie est perturbée (TSH inférieure à la normale, T4 libre et T3 libre normales). (9)

Si l'hyperthyroïdie est clinique un dosage sanguin des anticorps anti-récepteur TSH peut être envisagé pour confirmer une maladie de Basedow.

Le dosage de l'hormone thyroïdienne T4 est demandé en deuxième intention en présence d'un taux de TSH bas. Le taux de T4 est anormalement élevé.

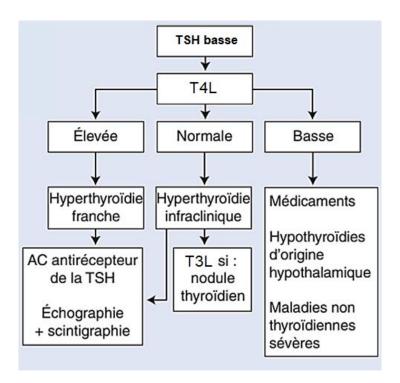


Figure V : arbre décisionnel dans le diagnostic d'une hyperthyroïdie (17)

# Les examens complémentaires

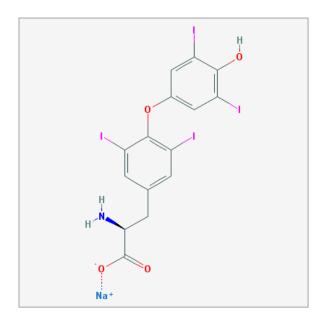
- L'échographie de la région du cou étudie la forme de la thyroïde et détecte les anomalies de structure (goitre homogène ou hétérogène, présence de nodules, vascularisation augmentée...);
- la scintigraphie thyroïdienne, où dans ans le cas d'un nodule thyroïdien, l'iode s'accumule en un point localisé;
- en cas de goitre volumineux, un scanner ou une IRM sont utiles pour visualiser un développement du goitre dans la partie haute du thorax;
- un bilan mesurant le retentissement de l'hyperthyroïdie peut être prescrit :
  - bilan cardio-vasculaire pour évaluer l'impact de la maladie sur le cœur (électrocardiogramme, échodoppler cardiaque...);
  - bilan ophtalmologique en cas de maladie de Basedow.

#### I.2. La lévothyroxine sodique

La lévothyroxine ou LT4 est la molécule de choix pour traiter les hypothyroïdies ou les suites d'une hyperthyroïdie.

#### I.2.1. La molécule

# I.2.1.1. Formule Chimique



Classe chimique : acide aminé phénolique

Formule: C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>I<sub>4</sub>NNaO<sub>4</sub>

Poids moléculaire: 798.85 g/mol

Figure VI: Formule chimique de la Lévothyroxine sodique ou 3,5,3',5'tétraiodo-L-thyronine

## Plusieurs groupements sont identifiables:

- la fonction amine et la fonction acide carboxylique, caractéristiques des acides aminés, reliées par un carbone asymétrique qui définit le pouvoir rotatoire de la thyroxine. Physiologiquement la L-thyroxine est bien plus présente que la D-thyroxine, c'est pourquoi la L-thyroxine est choisie pour le traitement substitutif;
- le diphényle éther sur lequel sont fixés les atomes d'iodes.

# I.2.1.2. Pourquoi sodique?

La lévothyroxine seule n'est soluble, ni dans l'eau ni dans l'alcool ni dans les solvants organiques les plus communs (18). Administrée par voie orale elle serait donc très peu absorbée au niveau du tube digestif. Salifier la molécule de lévothyroxine augmente sa solubilité dans les solvants ce qui augmente grandement sa biodisponibilité digestive.

#### I.2.1.3. Caractère organoleptique

Poudre de couleur crème composée de cristaux tricliniques. Odeur légère de viande et goût salin, cette poudre est peu hygroscopique (absorbe l'eau). Elle possède une solubilité dans l'eau à 25° de 15mg/100mL.

La poudre de lévothyroxine sodique est également soluble dans les acides minéraux ainsi que dans les solutions d'hydroxydes alcalins et carbonates. Elle est plus soluble dans l'alcool et faiblement soluble dans le chloroforme et l'éther. (18)

#### I.2.2. Propriétés pharmacologiques

#### I.2.2.1. Pharmacocinétique

## Absorption

L'absorption digestive de la lévothyroxine est d'environ 80%. Elle est modifiée par l'alimentation, il est donc recommandé de prendre le médicament le matin à jeun.

#### Distribution

Les trois quarts de la lévothyroxine sont liés à la globuline de transport de la thyroxine : Thyroxine Binding Globulin (TBG), le reste est lié à la pré-albumine de transport de la tyroxine :Thyroxine Binding Pré-Albumin (TBPA) et à l'albumine.

La fraction non liée représente la forme active de la molécule.

Le passage de la barrière placentaire est très faible. Une proportion significative est excrétée dans le lait maternel.

#### Métabolisation

La lévothyroxine est dégradée de la même façon que l'hormone endogène. Il se produit une désiodation et une transformation en tri-iodothyronine (T3, puis en dio-iodothyronine et mono-iodothyronine.

Elle est métabolisée par glucuroconjugaisons et sulfoconjugaisons essentiellement hépatiques.

#### **Elimination**

Les métabolites sont excrétés par la bile et les fèces ou par voie rénale.

La demi-vie de la lévothyroxine est de 6 à 7 jours.

#### I.2.2.2. Pharmacodynamie

Comme nous l'avons vu précédemment l'hormone thyroïdienne de synthèse agit comme l'hormone naturelle, elle va pénétrer dans la cellule, atteindre la chromatine du noyau et y induire la transcription de l'ADN en ARN messager conduisant à la synthèse de protéines au niveau des ribosomes du cytoplasme. Il se déroule en même temps une augmentation du métabolisme cellulaire avec augmentation de la consommation d'oxygène, de glucose, de graisses, d'acides aminés et élévation de la formation d'ATP. (19)

#### I.2.3. Mise en place du traitement

#### I.2.3.1. Médicament à marge thérapeutique étroite

Un médicament à marge thérapeutique étroite (MTE) est un médicament pour lequel la différence entre dose efficace et dose toxique est faible. Une attention particulière est indispensable lors de leur délivrance.

La lévothyroxine fait partie des médicaments à marge thérapeutique étroite c'est pourquoi il convient d'ajuster son dosage par palier de 25  $\mu g$  (voir 12,5  $\mu g$  pour les cas les plus difficiles) pour trouver la dose efficace sans effets indésirables.

Les médicaments à base de lévothyroxine sont inscrits sur la liste des médicaments dispensés de substitutions depuis l'arrêté du 28 novembre 2014 portant approbation de l'avenant n°8 à l'accord national relatif à la fixation d'objectifs de délivrance de spécialités génériques. (20)

#### I.2.3.2. Posologie et mode d'administration (21)

Les doses administrées varient suivant le degré d'hypothyroïdie, l'âge du patient et la tolérance individuelle. L'hypothyroïdie étant dans la majorité des cas, une maladie définitive, le traitement devra être poursuivi indéfiniment.

#### I.2.3.2.1. Adulte

#### **Posologies courantes**

En général la posologie devra être établie progressivement en débutant par exemple, à 25 ou 50  $\mu$ g par jour ; la dose quotidienne sera ensuite augmentée par palier de 25 à 50  $\mu$ g d'environ 2 à 4 semaines d'intervalle.

Le plus souvent, l'hormonothérapie substitutive requiert en moyenne 100 à 150 µg en une seule prise le matin à jeun.

Dans les hypothyroïdies aiguës post-chirurgicales, le traitement peut être initié d'emblée à 1  $\mu$ g/kg/j en substitution simple et à 2  $\mu$ g/kg/j en traitement à visée frénatrice.

Les posologies moyennes sont de 1,7  $\mu$ g/kg/jour pour les traitements substitutifs et de 2,1 à 2,5  $\mu$ g/kg/jour pour les traitements frénateurs.

En association aux antithyroïdiens de synthèse dans le traitement de la maladie de Basedow, la posologie de base est de 25 à 125 µg par jour.

La posologie est à adapter selon les résultats de la TSH, après environ 6 à 8 semaines de prise à posologie constante. A l'équilibre, si l'état clinique est stable, un dosage, une à deux fois par an est suffisant.

Un dosage de T4 libre supplémentaire est nécessaire pour les traitements à visée frénatrice chez les patients atteints d'un cancer de la thyroïde.

#### Posologies particulières

Des schémas posologiques plus progressifs doivent être proposés chez le sujet âgé et chez les personnes souffrant:

- d'insuffisance cardiaque ou coronarienne;
- de troubles du rythme;
- d'hypothyroïdie sévère ou persistante.

Les personnes gardant une glande thyroïde partiellement fonctionnelle débuteront le traitement avec un dosage plus faible.

#### I.2.3.2.2. Enfant

La dose d'entretien est généralement de 100 à 150 μg/m2 de surface corporelle par jour.

Pour les nouveau-nés et les nourrissons présentant une hypothyroïdie congénitale pour qui il est important d'initier le traitement substitutif rapidement, la dose initiale recommandée est de 10 à 15 µg/kg par jour pour les 3 premiers mois.

Pour les enfants présentant une hypothyroïdie acquise, la dose initiale recommandée est de 12,5 à 50 μg/jour.

La dose devra être augmentée progressivement toutes les 2 à 4 semaines en fonction des résultats cliniques, des taux d'hormones thyroïdiennes et de TSH jusqu'à ce que la dose permettant une substitution complète soit atteinte.

#### I.2.3.3. Variabilité de la réponse

Pathologies, plantes et médicaments interagissent avec la glande thyroïde ou les hormones thyroïdiennes. Connaître ces interactions, qui ne sont pas toutes décrites dans la notice ou le résumé des caractéristiques du produit, permet d'éviter de nombreux désagréments pour le patient.

#### I.2.3.3.1. Précautions d'emploi

En cas de pathologie cardiaque équilibrée, l'indication est à discuter au cas par cas. Si le traitement est institué, la substitution est limitée à l'obtention d'une TSH dans les valeurs normales hautes.

Chez les patients ayant un risque d'insuffisance des corticosurrénales, un traitement par hydrocortisone doit être institué préalablement.

Chez les femmes ménopausées présentant une hypothyroïdie et un risque élevé d'ostéoporose, les taux supra physiologiques de lévothyroxine doivent être évités.

#### I.2.3.4. Grossesse et allaitement

La lévothyroxine passe très peu à travers le placenta et son administration aux doses adaptées est dépourvue de conséquences fœtales.

Le traitement par hormones thyroïdiennes doit être impérativement poursuivi pendant toute la grossesse car une fonction thyroïdienne maternelle normale ou même une légère hyperthyroïdie est nécessaire pendant la grossesse pour réduire le risque d'hypothyroïdie fœtale.

Il est recommandé de renforcer la surveillance clinique et biologique plus particulièrement en début de grossesse et d'adapter le traitement si nécessaire. Le taux sérique de TSH pouvant augmenter dès la 4ème semaine de grossesse, les femmes enceintes sous lévothyroxine doivent faire un dosage de la

TSH chaque trimestre pour confirmer que le taux sérique de TSH maternel est compris dans l'intervalle de référence du trimestre de grossesse.

Dans la mesure où les taux de TSH post-partum sont similaires aux valeurs pendant la préconception, la posologie de lévothyroxine doit être rétablie dès l'accouchement au niveau antérieur à la grossesse.

Un dosage de TSH sérique doit être réalisé 6 à 8 semaines après l'accouchement.

#### I.2.3.4.1. Interactions avec les plantes

Souvent utilisées en pensant qu'elles sont sans dangers certaines plantes peuvent interagir et modifier le bilan thyroïdien.

# Le soja (Glycine max)

Cette interaction est importante puisque le soja est de plus en plus présent dans notre alimentation, mais aussi dans de nombreux compléments alimentaires ayant dans la majorité des cas pour indication la ménopause et/ou l'ostéoporose.

Il existe de nombreuses preuves montrant que les produits à base de soja ou les isoflavones de soja pourraient augmenter le besoin quotidien en lévothyroxine. (22)

Chez certains patients l'administration de soja diminue l'absorption de la lévothyroxine, et d'autre part, les isoflavones de soja inhibent la TPO et donc la synthèse des hormones thyroïdiennes. (22)

Il convient donc d'être vigilant vis-à-vis des patients traités par lévothyroxine qui changeraient de régime alimentaire ou demanderaient des conseils sur des produits à base de soja.

Le soja est mentionné dans la notice de Levothyrox® « Le soja peut diminuer l'efficacité de ce médicament. Votre médecin pourra donc être amené à modifier la posologie de votre traitement au début ou à la fin d'une supplémentation en soja ». (21)

#### L'arjuna (Terminalia arjuna)

L'arjuna est une plante médicinale traditionnelle indienne, utilisée pour traiter les problèmes de la sphère cardiaque.

Basé sur des preuves expérimentales, l'arjuna réduirait le taux d'hormones thyroïdiennes en inhibant la fonction thyroïdienne.

Il est donc plus prudent d'éviter cette plante chez les patients traités par lévothyroxine. (22)

L'arjuna n'est pas mentionné dans la notice des médicaments à base de lévothyroxine.

#### Les poivres (Famille des *Piper*)

Le principe actif mis en cause est la pipérine, l'alcaloïde responsable de la sensation de pseudo-chaleur lors de la consommation de poivre.

La pipérine peut être, par exemple, retrouvée dans des compléments alimentaires amaigrissant.

Basé sur des preuves expérimentales, la pipérine semble avoir une activité antithyroïdienne et ainsi diminuer l'efficacité du traitement thyroïdien. (22)

Il est donc plus prudent d'éviter cette plante chez les patients traités par lévothyroxine.

La pipérine n'est pas mentionnée dans la notice des médicaments à base de lévothyroxine.

#### Le café

Les preuves concernant une interaction entre la lévothyroxine et le café se limitent à un seul rapport, mais indiquent que le café réduit l'absorption intestinale de la lévothyroxine.

Le meilleur conseil destiné aux patients est donc de prendre la lévothyroxine avec de l'eau et d'attendre au minimum 1 heure avant de boire un café. (23)

#### I.2.3.4.2. Interactions médicamenteuse

De nombreux médicaments sont connus pour altérer la fonction thyroïdienne et pourraient donc affecter le contrôle de la maladie.

Ceux-ci sont souvent décrits comme des interactions médicamenteuses, mais ils sont, plus précisément, dû à un effet indésirable du médicament. En général, le risque d'effet indésirable dépend de l'altération habituelle de la fonction thyroïdienne avec le médicament et des circonstances dans lesquelles le médicament est utilisé.

En guise de recommandation générale, si ces médicaments sont administrés à des patients atteints de dysfonction thyroïdienne, il faut envisager d'augmenter la fréquence de la surveillance de la fonction thyroïdienne.

Le tableau disponible en Annexe 1 répertorie les interactions les plus documentées d'après le Stockley's drug interactions, il renseigne également si ces interactions sont signalées ou non dans le résumé des caractéristiques du produit (RPC), dans la notice et dans le Thesaurus. Nous constatons donc que seulement 14 interactions sur un total de 41 sont renseignées dans les documents mis à disposition des patients et des professionnels de santé.

Les inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir, utilisés dans le traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont ainsi cités dans les trois documents, contrairement aux glucocorticoïdes qui sont largement répandus et qui réduisent la production de TBG et la sécrétion de TSH pouvant déséquilibrer le bilan thyroïdien du malade.

Sur les 41 molécules il y en a donc beaucoup qui manquent à l'appel comme les antagonistes dopaminergiques, le lithium, les sulfamides ou certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ce défaut d'information peut avoir des répercussions sur le malade et la prise en charge de sa maladie.

Beaucoup d'autres médicaments sont suspectés d'interagir avec la thyroïde mais peu de documentation prouve cette relation. (23)

## I.2.3.4.3. Le tabac

Le tabac réduit la synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes. L'effet pourrait être causé par le thiocyanate qui est un composant de la fumée de cigarette.

Un patient fumeur, traité par lévothyroxine et voulant arrêter la cigarette doit donc être informé de la possibilité de déséquilibre thyroïdien suite à cet arrêt.

#### I.2.4. Contre-indications

Contrairement au grand nombre d'interaction, il y a peu de contre-indications au traitement par lévothyroxine sodique :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- hyperthyroïdie sauf lorsque celle-ci a été réduite par les médications antithyroïdiennes, l'iode
   131 ou la chirurgie;
- cardiopathies décompensées, coronaropathies et troubles du rythme non contrôlés;
- syndrome coronarien aigu ou de myocardite aiguë.

#### I.2.5. Effets indésirables

De par son effet sur la sphère cardiaque, la lévothyroxine peut aggraver toutes les cardiopathies comme l'insuffisance cardiaque, l'angor ou les troubles du rythme.

En cas de signes d'hyperthyroïdie, un dosage hormonal doit être pratiqué, permettant d'ajuster (diminuer ou interrompre) pendant plusieurs jours le traitement qui sera repris ensuite à doses plus faibles.

Chez l'enfant, possibilité d'hypercalciurie, une concentration anormalement élevée de calcium dans les urines.

Des réactions d'hypersensibilité, aux excipients et/ou à la substance active, ont été rapportées. Les signes et symptômes les plus fréquents sont : urticaire, prurit, angio-œdème, dyspnée, érythème. (21)

## I.3. Différents traitements disponibles avant le changement de formule de Levothyrox®

L'un des effets du changement de formule en mars 2017 est la diversification de l'offre dans le cadre d'un traitement à base de lévothyroxine.

Avant le changement de formule, Levothyrox<sup>®</sup> était de très loin le leader du traitement substitutif par voie orale.

Cette partie détaille l'offre de traitement disponible avant le changement de formule.

Tous ces médicaments à base de lévothyroxine sodique sont des médicaments de liste II, ils peuvent être délivrés plusieurs fois à partir de la même ordonnance sauf indication contraire.

Le rôle de chaque excipient est donné dans le tableau en Annexe 2.

Ils ont tous des indications communes qui sont :

- hypothyroïdies ;
- circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH.

# I.3.1. Levothyrox® (Ancienne Formule) (21)



Figure VII: Conditionnement secondaire de Levothyrox<sup>®</sup> 100µg ancienne formule (24)

## **Excipients:**

Amidon de maïs Croscarmellose sodique Gélatine

Lactose monohydraté Magnésium stéarate

## **Dosages disponibles:**

 $25~\mu g$ -  $50~\mu g$  - $75~\mu g$  - $100~\mu g$  - $125~\mu g$  - $150~\mu g$  - $175~\mu g$  -  $200~\mu g$ 

Levothyrox<sup>®</sup> étant un médicament microdosé à marge thérapeutique étroite, les comprimés sont sécables et de nombreux dosages existent pour répondre au besoin de chaque patient.

Date de l'autorisation de mise sur le marché

Levothyrox<sup>®</sup> est entré sur le marché français le 26 janvier 1988, les autorités de santé ont donc 30 ans de recul sur ce médicament, ses effets indésirables et ses interactions.

# I.3.2. La mise en place de 2 génériques de Levothyrox<sup>®</sup> (25)

En 2009 le laboratoire Biogaran et le laboratoire Ratiopharm ont mis sur le marché deux médicaments génériques de Levothyrox<sup>®</sup>, le pharmacien avait donc obligation de substitution sauf mention contraire. Le changement de formule entre le princeps et son générique a fait apparaître une augmentation des déclarations d'effets indésirables chez les patients traités par L-thyroxine.

Ils sont à la base du changement de formule de Levothyrox<sup>®</sup> dont nous parlerons dans la partie 2.



Figure VIII: Conditionnement secondaire de Lévothyroxine Biogaran<sup>®</sup> (26)

#### **Excipients:**

Cellulose microcristalline

Hydroxypropylméthylcellulose (hypromellose)

Stéarate de magnésium

Mannitol

#### **Dosages disponibles:**

 $25~\mu g$ -  $50~\mu g$  - $75~\mu g$  - $100~\mu g$  - $125~\mu g$  - $150~\mu g$  - $175~\mu g$  -  $200\mu g$ 

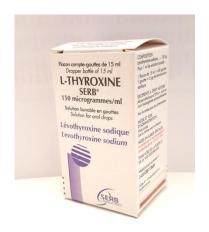
A noter la disparition du lactose, de la croscarmellose sodique et de l'amidon de maïs remplacés par la cellulose, l'hypromellose et le mannitol.

#### Date de l'autorisation de mise sur le marché

Lévothyroxine Biogaran : 30-03-2009, déclaration d'arrêt de commercialisation : 02-11-2016

Lévothyroxine Ratioharm : 19.10.2009, Abrogée le: 18-09-2015

# I.3.3. L-thyroxine SERB® goutte (27)



## **Excipients:**

Alcool éthylique 95 % v/v

Huile de ricin hydrogénée et polyoxyéthylénée

Propylèneglycol

## **Dosages disponibles:**

Chaque goutte contient 5µg de lévothyroxine.

Figure IX: Conditionnement secondaire de L-thyrxoine SERB® goutte (source personnelle)

Cette forme galénique est un atout pour les patients ne pouvant pas déglutir et pour la précision de la dose administrée, mais sa conservation entre 2°C et 8°C, les tensions d'approvisionnement ainsi que la difficulté pour certains patients de compter les gouttes peuvent dissuader le praticien d'opter pour ce médicament.

#### Date de l'autorisation de mise sur le marché

L-thyroxine SERB® goutte est entré sur le marché français le 8 Février 1982.

# I.3.4. L-thyroxine SERB® injectable (28)



## **Excipients:**

Hydroxyde de sodium

Eau pour préparations injectables

# **Dosages disponibles:**

Le dosage est de 200  $\mu$ g/ml pour une ampoule de 1 mL.

Figure X: Une ampoule et le conditionnement secondaire de L-thyroxine SERB® injectable (29)

#### **Indications**

Cette forme galénique est principalement utilisée à l'hôpital en cas de coma myxœdémateux ou chez les patients hypothyroïdiens ne pouvant déglutir.

## Date de l'autorisation de mise sur le marché

L-thyroxine SERB® injectable est entré sur le marché français le 8 Février 1982.

C'est un médicament disponible uniquement en pharmacie hospitalière.

# **I.3.5.** Euthyral<sup>®</sup> (30)

Euthyral<sup>®</sup> est le seul médicament qui contient une association de lévothyroxine (LT4) et liothyronine (LT3).



Figure XI: Conditionnement secondaire d'Euthyral® (source personnelle)

## **Excipients:**

Lactose monohydraté

Gélatine

Croscarmellose sodique

Amidon de maïs

Stéarate de magnésium

## **Dosages disponibles:**

Chaque comprimé contient 100µg de lévothyroxine sodique et 20µg de Liothyronine.

Avec son dosage unique qui ne permet pas de trouver avec précision la dose efficace et d'après la commission de transparence de l'HAS qui a qualifié son service médical rendu de faible, Euthyral est un médicament peu utilisé dans le traitement des hypothyroïdies.

#### Date de l'autorisation de mise sur le marché

Euthyral<sup>®</sup> est entré sur le marché français le 18 novembre 1997.

# II. Le changement de formule

## II.1. Pourquoi ce changement?

Pourquoi le laboratoire Merck a-t-il changé la formule de son Levothyrox® alors qu'il était le seul fabricant à distribuer des comprimés à base de lévothyroxine à environ 3 millions de français avec un taux de notification de 0,08 pour 100 000 mois-traitements ? (1)

## II.1.1. Historique

Levothyrox<sup>®</sup> n'a plus à faire ses preuves, il est sur le marché français depuis 1988. Les dernières années montrent plusieurs complications concernant des médicaments à base de lévothyroxine, touchant d'autres pays et entrainant dans certains cas une actualisation des spécificités des médicaments mis en cause.

#### II.1.2. Changement de formule dans les autres pays

#### **Etats-Unis**

Entre 2005 et 2007, la Food and Drug Administration (FDA), l'équivalent nord-américain de l'ANSM, s'est intéressée aux médicaments à base de lévothyroxine.

Sa préoccupation était en partie lié au fait que plusieurs préparations avaient leur teneur en principe actif (dosé par chromatographie en phase liquide à haute performance) qui diminuait en fonction de la durée de conservation.

En réponse à cette découverte, la FDA a demandé aux laboratoires de rendre le médicament plus stable dans le temps et resserrer les spécifications de teneur en substance active de  $\pm$ 10 % (90-110 %) à  $\pm$ 5 % (95-105 %).

Cette décision avait pour but de limiter les impacts sur le bilan thyroïdien entre deux lots d'une même spécialité et lors du passage d'une formulation à une autre. (31)

La publication de Faase et al (2010) analyse l'expérience néozélandaise avec Eltroxin<sup>®</sup> en 2007-2008.

Début 2007, le laboratoire GSK, commercialisant Eltroxin<sup>®</sup>, seule spécialité de lévothyroxine en Nouvelle-Zélande, change de lieu de fabrication entrainant une modification au niveau des excipients avec suppression du lactose et changement de couleur des comprimés. L'agence néozélandaise (Medsafe), quelques mois après la mise à disposition de la nouvelle formule, fait face à un afflux massif de notifications, principalement de patients. 53 % des effets indésirables sont en lien avec une hypo ou hyperthyroïdie.

Medsafe a demandé une analyse externe auprès de la Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) l'agence anglaise du médicament, le rapport anglais concluait qu'il n'y avait pas d'explication simple à cet afflux massif de notifications, et retenait la part de l'information insuffisante sur le changement aux professionnels de santé et aux patients, les problèmes d'observance induits et l'influence des médias.

Les solutions envisagées étaient les suivantes : améliorer la qualité des notifications et s'appuyer sur les avis d'un comité d'experts indépendants pour la gestion du risque. (32)

#### **Danemark**

L'expérience danoise en 2009-2010 est similaire à la précédente.

Les effets secondaires, semblables à ceux rapportés en Nouvelle-Zélande, ont fait l'objet de centaines de signalements.

Peu d'informations ont été données aux patients, un emballement médiatique s'en est suivi, poussant l'Agence danoise du médicament à procéder à de nouvelles analyses montrant que le médicament est conforme aux exigences en terme de qualité.

Dans son rapport de 2009, l'Agence admet une bioéquivalence imparfaite pour certains patients : « la majorité des effets secondaires s'explique par le fait que la biodisponibilité (la vitesse d'absorption, ndlr) du principe actif lévothyroxine dans la nouvelle formule diffère un peu chez certains patients, ce qui signifie que certains patients reçoivent trop ou trop peu de principe actif lévothyroxine et donc ressentent des symptômes liés à un surdosage ou un sous-dosage. » (33)

#### Israël

Même problème en Israël avec Eltroxin<sup>®</sup> où un manque de communication sur les changements apportés au nouveau médicament a entrainé une augmentation des déclarations des effets indésirables. (32)

#### **Belgique**

L'exemple la Belgique est différent des autres. Le médicament mis en cause n'est pas le même, ici c'est L-thyroxin et la stratégie de communication est différente. Les autorités sanitaires ont choisi la transparence et l'information.

En Annexe 3 un article de la Radio-Télévision belge de la Communauté française publié le 30 décembre 2014, il explique que c'est une « amélioration » où « la substance active reste la même, mais les composants qui l'entourent pour former le comprimé sont différents. »

« Les études cliniques montrent que ce changement modifie l'absorption du médicament » ; « près de 7 patients sur 10 devront faire une analyse de sang huit semaines après la prise du nouveau médicament »

Cet axe de communication s'est accompagné d'une mise en garde auprès des médecins avec entre autres sur le communiqué encadré en gras et rouge « Avertissement : La formulation de la L-thyroxine Christiaens changera au 1<sup>er</sup> 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. ». Auprès des pharmaciens « Nous vous saurions gré, lors de la délivrance de la nouvelle formule, de recommander à votre patient de consulter son médecin car il peut s'avérer nécessaire d'adapter la posologie en fonction de l'état clinique et sur la base des valeurs de TSH. » (34)

De plus, sur les nouveaux conditionnements de L-thyroxine est apposée la mention en rouge « *Nouvelle formule* » durant une année.

#### II.1.3. Mise en place de deux génériques

Comme nous l'avons vu précédemment, en 2009 deux génériques à base de lévothyroxine arrivent sur le marché français : Lévothyroxine Biogaran<sup>®</sup> et Lévothyroxine Ratiopharm<sup>®</sup>.

Ils passent les tests de bioéquivalence avec succès, pourtant de nombreux patients supportent mal le passage du princeps au générique ce qui entraine une forte augmentation de déclarations d'effets indésirables aux centres de pharmacovigilance.

Il faut souligner qu'une note de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) du 11 mars 2011 précise que le principe actif des différentes spécialités Merck, Biogaran-Teva et Ratiopharm provenait de la même usine localisée à Bexbach en Allemagne. Le laboratoire Biogaran était le fournisseur de Ratiopharm.

Une enquête officielle relative aux risques liés à la substitution entre deux spécialités à base de lévothyroxine est rédigée en 2011 et couvre la période du 06 novembre 2009 au 30 juin 2011.

Plusieurs éléments intéressants sont soulignés dans le rapport n°2 présenté au comité technique de pharmacovigilance le 7 novembre 2011. (31)

## Perturbation de l'équilibre thyroïdien lors du passage au générique

Sur la globalité de la période d'enquête, le taux de notification pour les génériques est supérieur à celui du princeps (environ 16 fois pour les cas validés), suggérant une augmentation du risque de déséquilibre thyroïdien lors d'une substitution.

Bien que le taux de notification soit très faible avec le princeps, les cas validés de déséquilibre thyroïdien révèlent l'existence de ce problème en dehors de toute substitution d'une spécialité par une autre.

La TSH étant reconnue comme un marqueur fiable et sensible des variations en LT4, il est légitime de penser qu'il y a des différences de teneur en LT4 entre le princeps et les génériques, mais également entre lots d'une même spécialité. (31)

## Spécifications des spécialités

Les spécifications autorisées par le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en dosage sur le produit fini de chaque laboratoire sont les suivantes :

- Merck: 100-110 % du dosage cible;
- Biogaran-Teva: 95-105 % du dosage cible.

Lors de l'enquête les laboratoires ont transmis leurs chiffres concernant la teneur moyenne en LT4 sur des lots libérés :

- pour Merck les teneurs moyennes en LT4 sont toujours ≥ 100 % du dosage cible ;
- pour Biogaran les valeurs se distribuent de manière homogène entre les bornes 95-105 % du dosage cible.

Le laboratoire de contrôle de l'AFSSAPS avait quant à lui réalisé des analyses de teneur en LT4 de différents dosage de Levothyrox<sup>®</sup>, Lévothyroxine Biogaran<sup>®</sup> et Lévothyroxine Ratiopharm<sup>®</sup>

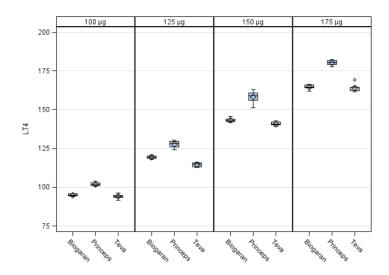


Figure XII: Distribution de la teneur en LT4 de 10 comprimés de lots différents dosages du princeps et des génériques (31)

On observe des valeurs resserrées autour de la moyenne, inférieures au dosage cible pour les génériques et supérieures au dosage cible pour le princeps. (31)

En parcourant les différents contrôles réalisés par l'ANSM sur la nouvelle formule on découvre des précisions quant aux spécifications de l'ancienne formule, les limites étaient de 90-110% à 3 ans avec un surdosage autorisé lors de la fabrication de 5% pour compenser les pertes à la fabrication et la dégradation de la substance active au cours du temps. (35)

## Stabilité dans le temps

Les deux enquêtes ont également révélé une différence de teneur en principe actif entre la libération et la péremption des lots de médicament.

Comme par exemple avec les premiers lots de génériques distribués qui n'avaient pas les mêmes caractéristiques de teneur en LT4 et de stabilité que les lots suivants. Il s'avère que les 1<sup>ers</sup> lots industriels de Biogaran ont été fabriqués en Février-Mars 2009. La stabilité à péremption montrant que la teneur en LT4 était inférieure au dosage cible 12 mois après la libération du lot, ces données seraient éventuellement compatibles avec le pic du signal en Mars 2010. (31)

#### Conclusion

Les spécifications de teneur en principe actif à libération et la stabilité du principe actif dans le temps, identifiées comme essentielles par la FDA, posent question à l'AFSSAPS, qui en voyant la nette augmentation des ventes de spécialités contenant de la lévothyroxine au cours des dernières années, rédige un état des lieux en 2013.

Au détriment du bien être des patients, l'arrivée des génériques à base de lévothyroxine a donc permis de mettre en lumière plusieurs problèmes entrainant la perturbation de l'équilibre thyroïdien lors de la substitution et plaçant la lévothyroxine sur la liste des molécules dispensés de substitution à partir de novembre 2014. (20)

#### II.1.4. Prises de mesures de l'ANSM

Outre les ventes annuelles de médicaments contenant de la lévothyroxine qui passent de 4 millions de boîtes en 1990 à environ 34 millions en 2012, dans son rapport sur l'état des lieux de l'utilisation de la lévothyroxine en France, l'ANSM revient sur l'analyse des données de pharmacovigilance :

« Dans le cadre de cette enquête, la réévaluation des données pharmaceutiques des différentes spécialités autorisées a révélé une différence des valeurs de leurs spécifications de teneur en lévothyroxine sodique, et ce à libération et à péremption des lots.

Or, chez certains patients, s'agissant de spécialités à marge thérapeutique étroite, de telles différences, lorsqu'elles entrainent une variation de l'exposition même très faible, peuvent avoir un impact clinique et être à l'origine d'une perturbation de l'équilibre thyroïdien en cas de substitution, non seulement entre les différentes spécialités autorisées mais également d'un lot à l'autre d'une même spécialité.

Aussi l'Agence a-t-elle pris des mesures afin que les spécifications de teneur en lévothyroxine sodique entre les différentes spécialités autorisées soient harmonisées. Cette harmonisation des spécifications sera effective en octobre 2013 pour les spécialités commercialisées. L'ANSM poursuit son travail avec les laboratoires pharmaceutiques qui commercialisent de la lévothyroxine en France afin d'assurer une concentration en principe actif optimale du fait de la marge thérapeutique étroite de la lévothyroxine. » (1)

Le laboratoire Merck est donc obligé de changer la formule de son médicament afin de resserrer les spécifications de teneur en lévothyroxine et de le rendre plus stable dans le temps.

Cette obligation s'inscrit dans une logique d'harmonisation, le médicament de référence ne peut pas être légèrement surdosé et instable dans le temps. C'est au laboratoire de créer un médicament bien dosé et stable et non aux génériqueurs de s'aligner sur lui.

## II.1.5. Autres hypothèses entrainant le changement de formule

## II.1.5.1. Perte de brevet

La molécule de lévothyroxine est dans le domaine public depuis une dizaine d'année (d'où l'apparition des génériques à base de lévothyroxine en 2009).

Selon l'institut national de la propriété industrielle (INPI) le brevet pour l'ancienne formule de Levothyrox<sup>®</sup> a été déposé le 05 mai 1999. Cette formule à base de lactose entre donc dans le domaine public en 2019. Cela ne peut pas être qu'une simple coïncidence le laboratoire a surement patienté avant de sortir sa nouvelle formule pour utiliser au maximum le brevet de l'ancienne formule l'étude de bioéquivalence s'étant terminée en décembre 2014. (36,37)

## Notons certaines choses:

La lévothyroxine fait partie des molécules dispensées de substitutions depuis l'arrêté du 28 novembre 2014 portant approbation de l'avenant n°8 a l'accord national relatif à la fixation d'objectifs de délivrance de spécialités génériques. Si des génériques de l'ancienne formule avaient vu le jour, la substitution n'étant pas obligatoire, ils n'auraient pas eu un grand impact sur les ventes du princeps. (20)

Une boite de Levothyrox<sup>®</sup> 100 µg 30 comprimés coûte 1,96 € TTC à l'assurance maladie certes il y a environ 40 millions de boîtes vendues chaque année mais le prix est déjà bas. Même en entrant dans le domaine public et en imaginant que la lévothyroxine sorte des médicaments dispensés de

substitution, Merck n'aurait qu'à s'aligner sur le prix des génériques pour rester le leader car si le médicament est au même prix que son générique la substitution n'est pas obligatoire. (38)

Lorsque l'ancienne formule de Levothyrox<sup>®</sup> entrera dans le domaine public il n'y aura pas de générique strictement identique possible car comme le princeps il ne sera ni stable ni dans les bonnes spécifications, ce ne sera pas un « bon » médicament.

#### II.1.5.2. Marché chinois

Le laboratoire Merck a investi 80 millions dans une usine de production à Nantong, près de Shanghai dont la production a débuté en 2017. L'usine est dédiée à la fabrication et au conditionnement de l'antidiabétique Glucophage<sup>®</sup> (metformine), du traitement des maladies cardiovasculaires Concor<sup>®</sup> (hémifumarate de bisoprolol) et du médicament contre les troubles thyroïdiens Euthyrox<sup>®</sup> (lévothyroxine). La production est pour l'instant uniquement destinée au marché asiatique. (39)

L'argument pointant du doigt une corrélation entre population asiatique fortement intolérante au lactose et nouvelle formule sans cet excipient est racoleur. Mais lors de mes recherches sur l'intolérance au lactose je me suis rendu compte de plusieurs choses :

#### Intolérance au lactose :

Pour être digéré le lactose, sucre du lait, doit être hydrolysé par une enzyme, la lactase.

L'activité de la lactase est maximale chez le nourrisson, puis elle diminue physiologiquement. Chez l'adulte, cette activité est variable selon les sujets mais n'est jamais nulle.

L'intolérance au lactose (ou hypolactasie) est un déficit en lactase qui peut entraîner une malabsorption digestive. Elle est relativement fréquente mais ne s'accompagne pas nécessairement de signes cliniques.

L'intolérance au lactose ne doit pas être confondue avec l'allergie aux protéines de lait, bien plus rare et plus grave. Celle-ci provoque des symptômes digestifs communs à l'hypolactasie (douleurs abdominales, vomissements, diarrhée), mais aussi respiratoires (congestion nasale, toux, éternuements), et dermatologiques (urticaire, eczéma).

Il est tout à fait exceptionnel qu'un nourrisson soit déficient en lactase. Il s'agit alors d'une maladie rare : le déficit congénital en lactase.

Chez l'enfant, une intolérance passagère au lactose après une gastro-entérite est fréquente et cesse lors de la guérison de la muqueuse intestinale.

L'activité de la lactase entre la fin de l'enfance et l'âge adulte diminue progressivement. Cette diminution provient d'une adaptation normale à la diversification de l'alimentation, et non d'une maladie.

L'intolérance au lactose qui se développe avec l'âge touche une partie de la population adulte, à divers degrés. Pour la majorité des individus, le seuil de tolérance est cependant assez élevé pour qu'une consommation raisonnable de produits laitiers ne génère aucun symptôme digestif. En effet depuis quelques années de nombreuses recherches nous montrent que l'intolérance au lactose diminue très significativement si une quantité raisonnable de produits laitiers est consommée tous les jours. Dans une étude chinoise de l'université de Sichuan : la prévalence de l'intolérance au lactose chez les adultes qui ne boivent pas de lait (74,5 %) était significativement plus élevée que chez ceux qui boivent du lait tous les jours (25 %). (40–42)

Le lactose présent ou non dans les comprimés de Levothyrox® n'est donc pas un réel problème pour les populations dites intolérantes au lactose vu qu'on le retrouve en petite quantité. Il reste un problème chez les populations allergiques à l'un des composants des médicaments.

Pourquoi le laboratoire aurait-il investit autant d'argent dans la nouvelle formule pour un faux problème d'intolérance au lactose ?

#### II.1.5.3. Faire des économies

Une autre hypothèse peut être évoquée : faire des économies. Mais ce n'est pas le cas, le laboratoire à investit 32 millions d'euros dans la nouvelle formule sans augmentation du prix. Le lactose coûte 1 985 dollars la tonne contre 2 955 dollars la tonne pour le mannitol avec l'ajout d'acide citrique à 700 dollars la tonne. (43,44)

La nouvelle formule coûte donc plus cher à produire que l'ancienne.

## II.1.5.4. Conflit d'intérêt entre ANSM et Merck

D'après un article du site d'information Lesjours.fr « la lettre officielle de l'ANSM commandant une nouvelle formule du Levothyrox à Merck a été signée par le professeur Philippe Lechat, alors directeur de l'évaluation des médicaments au sein de l'agence. Problème : quelques années auparavant, il a travaillé pour le compte du laboratoire, comme coordinateur d'études cliniques sur les bêtabloquants à base de bisoprolol, qui ont fait la fortune de Merck. ». (45)

Dans un droit de réponse l'ANSM rappelle que Philipe Lechat n'a jamais travaillé pour le compte du laboratoire Merck au sujet de Levothyrox<sup>®</sup>. Ses travaux ont cessé en 2004, huit ans avant le courrier visant à resserrer les spécifications du médicament. Le délai de carence de 5 ans pour la déclaration des liens d'intérêts est donc respecté. (46)

De plus ce courrier fait suite à une enquête du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Rennes sur les déséquilibres thyroïdiens lors d'une substitution d'une spécialité à base de lévothyroxine par une autre qui, comme nous l'avons vu précédemment, préconise de resserrer les valeurs en principe actif à 95 % - 105 %. Cette décision étant validée par la commission nationale de pharmacovigilance en janvier 2012. (31,47)

Le professeur Philippe Lechat n'a donc pas agit seul pour ordonner le changement de formule mais avec l'appui d'une base solide d'observation et d'expertise rendant la thèse du conflit d'intérêt peu probable.

# II.2. Le changement

Contraint par les autorités de santé de changer de formule, le laboratoire Merck a donc dû revoir sa copie pour avoir un médicament mieux dosé et plus stable.

# II.2.1. Dates clés

Le tableau ci-dessous rassemble par ordre chronologique les dates qui ont marquées le changement de formule de Levothyrox $^{\otimes}$ .

Tableau IV : Chronologie des événements concernant le nouveau Levothyrox<sup>®</sup> (32,48,48–57)

Mois/année	Jour	Sujet			
Février 2017	27	Lettre aux professionnels de santé Merck soutenu par l'ANSM			
	02	Communiqué de l'ANSM pour les médecins et pharmaciens			
<b>Mars 2017</b>	15	Communiqué de Merck pour les médecins et pharmaciens			
	NR	Ouverture d'une enquête nationale de pharmacovigilance (ANSM)			
Avril 2017	Deuxième communiqué de Merck pour les médecins et pharmaciens				
Juin 2017	24	Une pétition de patients réclame retour de l'ancienne formule			
A4 2017		Les médias parlent du problème			
Aout 2017		ANSM met en place un numéro vert			
	01	Tension d'approvisionnement pour L-thyroxine SERB®			
	11	Agnes Buzyn parle d'un problème d'information			
Septembre	15	Le ministère de la santé demande un retour provisoire de l'ancienne formule et l'ouverture du marché à des alternatives			
2017		ANSM			
		Libération du rapport de bioéquivalence et de l'étude de proportionnalité			
		Première analyse : conformité de la nouvelle formulation			
		Lancement d'une procédure judiciaire à Marseille			
	02	Dépannage en ancienne formule avec l'Euthyrox® d'Allemagne			
	03	Perquisition au siège du laboratoire Merck			
Octobre 2017	10	Premier rapport de pharmacovigilance - 14.633 signalements			
Octobre 2017	16	Diversification de l'offre avec L-thyroxin Henning® d'Allemagne			
	17	Perquisition aux bureaux de l'ANSM			
	31	La mission parlementaire conclue à un défaut d'information			

<b>Novembre 2017</b> 14		Tribunal de grande instance de Toulouse condamne MERCK à fournir l'ancienne formule à certains patients de Haute-Garonne		
Décembre 2017	11	Autorisation de commercialisation de Thyrofix®		
Janvier 2018	30	Deuxième rapport de pharmacovigilance		
	07	Autorisation de commercialisation de L-thyroxin Henning® en France		
Février 2018	08	Deuxième analyse ANSM : trace de métaux dans tous les médicaments analysés		
	20	Troisième analyse ANSM confirme l'absence de butylhydroxytoluène (BHT)		
Avril 2018	10	Autorisation de commercialisation de TCAPS (en attente de SMR)		
	05	Quatrième analyse ANSM : Quantité en lévothyroxine entre AF et NF comparable, dextrothyroxine à l'état de trace		
Juillet 2018	06	Troisième rapport de pharmacovigilance Rapport pharmacovigilance élargi aux nouvelles spécialités		
	25	Le conseil d'état dit non à la prolongation de l'ancienne formule		
	27	La nouvelle formule de Levothyrox® vient d'obtenir un avis positif pour être commercialisée dans les 21 pays de l'Union européenne		

## II.2.2. Aspect de pharmacotechnie

Amidon de maïs, croscarmellose sodique, gélatine et stéarate de magnésium restent inchangés entre l'ancienne et la nouvelle formule, tandis que le lactose laisse place au mannitol et à l'acide citrique.

# II.2.2.1. Le lactose

Figure XIII : représentation de la molécule de lactose (58)

**Autres noms**: C12H22O11,  $\beta$ -D-galactopyranosyl(1 $\rightarrow$ 4)D-glucopyranose

Caractères organoleptiques : Poudre cristalline blanche, saveur douce et sans odeur.

**Prix/tonne**: 1 985 dollars/tonne (43)

Caractéristiques : agent diluant.

Excipient à effet notoire : Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, une galactosémie ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

#### **Utilisation**:

Alimentation: retrouvé à l'état naturel dans tous les produits laitiers

**Médicaments :** Largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique il est retrouvé dans beaucoup de médicaments.

**Levothyrox**<sup>®</sup>: A l'origine utilisé comme diluant, le lactose peut subir des dégradations en vieillissant, le comprimé n'aura plus la même cinétique de dégradation dans le tractus gastro-intestinal ce qui est problématique dans un médicament à marge thérapeutique étroite. (40,59)

#### II.2.2.2. Le mannitol

Figure XIV : représentation de la molécule de mannitol (60)

**Autres noms**: C6H14O6, 1,2,3,4,5,6-hexanehexol, E421

Caractères organoleptiques : solide cristallin de couleur blanche, inodore, goût sucré.

Prix/tonne: 2 955 dollars/tonnes (44)

Caractéristiques : agent diluant, édulcorant.

Excipient à effet notoire : Le mannitol est inscrit sur la liste des excipients à effet notoire (EEN) qui est répertoriée sur le site de l'ANSM.

Lorsqu'il est utilisé par voie orale, une information sur la notice et l'étiquetage doit être apposée si la quantité de mannitol est supérieure à 1 g/prise ou 3 g/24 heures. À doses excessives, en moyenne plus de 10 grammes par jour, le mannitol peut avoir un effet laxatif.

Par ailleurs, le mannitol est considéré comme un excipient généralement reconnu comme sur (Generally Recognized As Safe (GRAS)) par la FDA avec certaines restrictions quant à la quantité d'utilisation dans certains produits.

#### **Utilisation:**

**Alimentation**: Le mannitol est un édulcorant naturel qui possède 0,7 fois le pouvoir sucrant du sucre ordinaire. Hormis son usage comme édulcorant, on l'utilise également souvent parce qu'il procure une meilleure structure à certains produits alimentaires et prévient leur dessèchement.

**Médicaments**: Dans les préparations pharmaceutiques, il est principalement utilisé comme diluant (10 à 90 % masse / masse) dans des formulations de comprimés, où il présente un intérêt particulier car il n'est pas hygroscopique et peut donc être utilisé avec des ingrédients actifs sensibles à l'humidité. Le mannitol est présent en tant qu'excipient dans près de 500 spécialités pharmaceutiques commercialisées ayant obtenues une AMM nationale.

Il est également utilisé en tant que substance active dans des spécialités pharmaceutiques comme par exemple Mannitol 10 % Maco Pharma, solution pour perfusion.

**Levothyrox**<sup>®</sup>: Le mannitol subit moins l'hydrolyse due à l'humidité que le lactose, il permet ainsi de garder ses caractéristiques nominales plus longtemps. D'après une étude de 2014, le mannitol devient de plus en plus populaire en tant qu'excipient dans les formes galéniques solides car il excelle en ce qui concerne ses caractéristiques physicochimiques. (59,61,62)

## II.2.2.3. L'acide citrique anhydre

Figure XV : représentation de la molécule d'acide citrique (63)

Autre nom: C6H8O7, acide 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylique, E330

Caractères organoleptiques: Sous sa forme anhydre, l'acide citrique est composé de cristaux incolores. Sous sa forme monohydraté les cristaux son blancs. Goût acide caractéristique du jus de citron.

**Prix/tonne**: 700 dollars/tonne (44)

Caractéristiques : agent de conservation

L'acide citrique n'est pas un excipient à effet notoire, il est considéré comme un excipient GRAS par la FDA sans restriction quant à la quantité d'utilisation dans les bonnes pratiques de fabrication. Aussi, l'acide citrique est considéré comme un additif alimentaire sans restriction de la quantité utilisée dans les bonnes pratiques de fabrication.

Toutefois dans certains produits à destination des consommateurs européens, la teneur en E330 est limitée à 3 000 mg/l pour les jus de fruits et 5 000 mg/l pour les nectars de fruits.

## **Utilisation**:

**Alimentation**: L'acide citrique (anhydre ou monohydraté) est largement utilisé dans l'industrie agroalimentaire. Il est utilisé comme exhausteur de goût et acidifiant dans les boissons gazeuses.

**Médicaments**: L'acide citrique monohydraté est utilisé dans la préparation de granulés effervescents alors que l'acide citrique anhydre est communément utilisé dans la préparation de comprimés effervescents. Il est également utilisé comme agent tampon et est présent en tant qu'excipient dans plus de 200 spécialités pharmaceutiques commercialisées ayant obtenues une AMM nationale.

**Levothyrox**<sup>®</sup>: Dans Levothyrox<sup>®</sup>, l'acide citrique joue son rôle d'agent de conservation en stabilisant les différentes fonctions de la lévothyroxine en particulier la fonction acide carboxylique et amine. (59.62)

#### II.2.2.4. En résumé:

D'une part, la lévothyroxine sodique est un sel sensible à plusieurs réactions de dégradations comme l'hydrolyse ; l'acide citrique a donc été rajouté pour protéger la molécule de ces réactions et la rendre plus stable dans le temps.

D'autre part, le lactose est plus sensible à ce type de dégradations que le mannitol, un excipient de plus en plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour ses qualités malgré son coût plus élevé.

## II.2.3. Teneur et stabilité du principe actif

La teneur en substance active doit être passée de 90-110 % à 3 ans avec un surdosage autorisé lors de la fabrication de 5 % (pour compenser les pertes à fabrication et la dégradation de la substance active au cours du temps) à des limites resserrées entre 95 et 105 % à péremption (2 ans) avec un surdosage lors de la fabrication de maximum 1 %.

D'après une étude réalisée par l'ANSM comparant les dosages à libération des lots réalisés par le laboratoire et les dosages 6 à 11 mois après la libération des lots effectués par l'Agence du Médicament, le dosage en principe actif des échantillons est conforme aux spécifications établies par le titulaire à péremption. Le test d'uniformité en teneur a également montré une bonne homogénéité des comprimés dosés unitairement pour chacun des lots. Ces résultats permettent de confirmer la bonne conservation des comprimés, 6 à 11 mois après fabrication. (35)

## II.2.4. Rapport de bioéquivalence

Une première question se pose : comment peut-on faire une étude de bioéquivalence avec deux produits, l'ancienne formule légèrement surdosée en principe actif et la nouvelle normalement comprise entre 95-105 % de lévothyroxine théorique ?

Les études de bioéquivalence sont destinées à vérifier que l'effet biologique de la nouvelle formule n'est pas significativement différent de l'original. Ces études ne s'attardent pas sur les effets mais sur l'absorption du principe actif, par consensus scientifique, si la même dose de principe actif est absorbée, l'effet sera le même.

La bioéquivalence de la nouvelle formule provient d'une étude réalisée en 2014 en ouvert, randomisée, en cross-over 2 périodes, 2 séquences, chez le volontaire sain, à jeun et recevant une dose unique de 600  $\mu$ g (200  $\mu$ g x 3) de Levothyrox® ancienne formule versus Levothyrox® nouvelle formule. Avec une période de wash-out de 35 à 38 jours entre les deux administrations, nécessaire à l'élimination du produit dans la circulation. Mesure de l'aire sous la courbe (Area Under Curve (AUC)) de T0 à 72 heures de T3 et T4.

Deux cent seize volontaires sains ont été inclus, 204 ont terminé l'étude.

D'après le résumé publié par Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P et Kahaly GJ l'absorption moyenne ne diffère que de 0.7 % entre les deux formules, avec un intervalle de confiance à 95 % (de -4.4 à +3.2 %). (32,37,64)

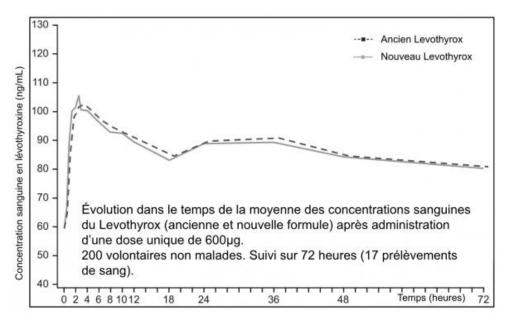


Figure XVI: Evolution dans le temps de la moyenne des concentrations sanguines de Levothyrox ancienne et nouvelle formule (65)

L'ANSM demande des résultats entre les deux médicaments fixés entre -10 % et +10 % au maximum, on peut donc rapidement en conclure qu'il y a bioéquivalence entre l'ancienne et la nouvelle formule de Levothyrox<sup>®</sup>.

Mais en regardant au cas par cas, nous pouvons constater que la bioéquivalence n'est pas parfaite chez un petit nombre de patients. Il y a également d'autres questions qui se posent, nous y reviendrons dans la sous partie II.4.2.1II.4.2.1

## II.2.5. Etude de proportionnalité

Elle permet de déterminer si les différents dosages de la nouvelle formule sont proportionnels entre eux, en d'autres termes : est-ce qu'un patient prenant 6 comprimés dosés à 100 µg aura la même quantité en lévothyroxine dans le sang que s'il prenait 3 comprimés dosés à 200 µg ?

Également menée par l'équipe de Gottwald et al (2017), en ouvert, randomisée, en cross-over 3 périodes, 6 séquences, chez le volontaire sain à jeun recevant une dose unique de 600 µg sous la forme de 50 µg x 12, 100 µg x 6 et 200 µg x 3. Période de wash-out de 35 à 38 jours, suivi entre 14 et 18 jours après la prise. Mesure de l'AUC de T0 à 72h et de T3 et T4 (Cmax, AUC et Tmax)

Quarante-deux sujets ont été inclus, 37 ont terminé l'étude.

Toujours d'après le résumé publié par Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P et Kahaly GJ, les comparaisons par paires allaient de 99,3% à 104,8% et tous les indices de confiance à 95 % se situaient dans l'intervalle prédéfini de l'intervalle de confiance (0,8-1,25): les trois dosages étaient proportionnels à la dose. (64)

La proportionnalité de la forme galénique est donc confirmée par cette étude.

#### II.2.6. Conditionnement

Le changement de formule s'est accompagné d'un changement de conditionnement. Certains dosages ont changé de couleur de boîte pour, d'après le laboratoire, harmoniser les codes couleurs avec les autres pays. Ainsi la boite de Levothyrox 100 µg passe du rose pâle au bleu turquoise.



Figure XVII : Anciens et nouveaux conditionnements comparés (Merck®)

Le changement de conditionnement ne se fait pas qu'au niveau de la couleur. Ci-dessous une comparaison entre l'ancien et le nouveau conditionnement.



Figure XVIII : Photographie du conditionnement de l'ancienne (gauche) et de la nouvelle formule (droite) (source personnelle)

- 1 Le logo en forme de papillon rappelant la forme anatomique de la thyroïde a été retravaillé.
- Le retrait de la mention « MATIN A JEUN » est à déplorer.
- On note l'ajout du cryptogramme Cyclamed<sup>®</sup>.

Il n'y a ni mention du changement de formule, ni phrases pouvant alerter le patient sur la nécessité de refaire un dosage de la TSH dans les 6 à 8 semaines suivant le changement, ni même sur l'utilité de terminer les boites de l'ancienne formule avant de commencer la nouvelle. Hors une simple mise en garde sur la boite, comme utilisé en Belgique pour L-thyroxin<sup>®</sup>, aurait pu éviter de nombreuses interrogations auprès des patients qui auraient consultés leurs médecins plus rapidement.

## II.3. La communication autour du changement

Il faut tout d'abord rappeler que les ordonnances de Levothyrox sont pour 3 ou 6 mois, avec la plupart des dosages en conditionnement de 30 comprimés, et lorsque le dosage est équilibré, les patients ne voient le spécialiste qu'une seule fois par an. De nombreux patients n'ont donc vu ni leur généraliste ni leur endocrinologue lors du changement de formule, le seul professionnel de santé qu'ils ont côtoyé étant leur pharmacien.

L'information sur le changement de formule c'est uniquement faite autour de 4 communiqués :

- Le 27 février 2017, lettre aux professionnels de santé, Merck ;
- Le 02 mars 2017, communiqué, ANSM;
- Le 15 mars 2017, alerte sanitaire, Merck;
- Le 03 avril 2017, alerte sanitaire, Merck.

Ces 4 communiqués sont disponibles ci-dessous dans leur intégralité pour mieux comprendre les difficultés liées à la communication autour du changement de formule.





#### INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE 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<sup>®</sup> 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 boites et les couleurs sont modifiées selon les dosages
- La mise à disposition des nouvelles boites se fera au fur et à mesure de l'écoulement des stocks des anciennes boites, dosage par dosage. A réception des nouvelles boites, les pharmacies sont invitées à les mettre à disposition auprès des patients, uniquement après écoulement des stocks des anciennes boites.
- Il est recommandé de limiter la coexistence des anciennes et nouvelles boites
- Il est nécessaire d'informer les patients du changement de couleur des boites 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 XIX : Photocopie de la Lettre de Merck envoyée aux professionnels de santé le 27/02/2017 (1/2) (52)

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).
- <u>Le dosage de TSH permet à lui seul de confirmer le maintien de l'euthyroïdie</u> 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 boite et blister *	Nouvelle couleur boite 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

<sup>\*</sup>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 le publique de l'ANSM et désirable, que que le site leterate de l'ANSM et désirable.

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

## 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 XX : Photocopie de la Lettre de Merck envoyée aux professionnels de santé le 27/02/2017 (2/2) (52)

# Levothyrox (lévothyroxine) : changement de formule et de couleur des boîtes - Point d'Information

02/03/2017



Afin de garantir une stabilité plus importante de la teneur en substance active (lévothyroxine) tout le long de la durée de conservation du médicament, le laboratoire Merck a réalisé, à la demande de l'ANSM, une modification de la formule de Levothyrox. La substance active reste identique. Cette nouvelle formule sera mise à disposition dans les pharmacies à compter de la fin du mois de mars 2017.Ces modifications ne changent ni l'efficacité ni le profil de tolérance du médicament. Toutefois, par mesure de précaution face à toute modification, et bien que la bioéquivalence entre l'ancienne et la nouvelle formule ait été démontrée, l'ANSM préconise, pour certains patients, de réaliser un dosage de TSH quelques semaines après le début de la prise de la nouvelle formule.Par ailleurs, les couleurs des boîtes et des blisters vont être modifiées: une attention particulière des professionnels de santé et des patients devra être portée lors de la phase de transition pour éviter les erreurs.

Les médicaments à base de lévothyroxine sodique sont indiqués pour traiter les hypothyroïdies (insuffisance de sécrétion de la glande thyroïde ou absence de celle-ci) ou les situations où il est nécessaire de freiner la sécrétion d'une hormone stimulant la thyroïde, appelée TSH (Thyroid stimulating hormone).

Aucun changement lié à la modification de formule n'est attendu pour les patients. Toutefois, la lévothyroxine étant une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite, l'équilibre thyroïdien du patient peut être sensible à de très faibles variations de dose.

Aussi, par mesure de précaution, il convient, chez certains patients : traités pour un cancer de la thyroïde, ayant une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque ou coronarienne et/ou des troubles du rythme), enfants, personnes âgées ou personnes ayant un équilibre thérapeutique difficile à atteindre, de réaliser un dosage de TSH dans les 6 à 8 semaines après le début de la prise de la nouvelle formule. Les femmes enceintes sous Levothyrox sont invitées, quant à elles, à contrôler leur TSH dans les 4 semaines après le début de la prise de la nouvelle formule.

#### En pratique

#### Pour les patients

- Les modalités de prise de la nouvelle formule sont les mêmes que pour l'ancienne formule et les dosages restent inchangés.
- Les couleurs des boîtes ont changé. Il est indispensable de toujours lire le dosage inscrit sur la boîte et sur le blister pour éviter les erreurs.
- Contactez votre médecin pour contrôler votre TSH dans les 6 à 8 semaines après le début de la prise de la nouvelle formule si :
  - o votre équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à atteindre
  - o vous avez un cancer de la thyroïde
  - vous avez une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque ou coronarienne et/ou des troubles du rythme)
  - le patient ou la patiente est un enfant
  - o le patient ou la patiente est une personne âgée
- Si vous êtes enceinte, il vous est recommandé de contacter votre médecin pour contrôler votre TSH dans les 4 semaines après le début de la prise de la nouvelle formule.
- Lorsque vous êtes passé à la nouvelle formule, ne reprenez pas du Levothyrox ancienne formule.
- Si vous avez des questions ou si vous ressentez des symptômes inhabituels pouvant traduire un déséquilibre thyroïdien, n'hésitez pas à vous rapprocher de votre médecin ou de votre pharmacien.

## Pour les pharmaciens

- Les nouvelles formules seront mises à disposition au fur et à mesure de l'écoulement des stocks à partir de fin mars 2017.
- Lors de la réception des nouvelles boîtes, il est recommandé de terminer les stocks de l'ancienne formule avant de délivrer les nouvelles. Faites attention aux risques de confusion entre anciennes et nouvelles boîtes.
- En raison des changements de couleur des dosages, il est très important de sensibiliser les patients aux risques d'erreur.
- Pour les patients traités pour un cancer de la thyroïde ou ayant une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque ou coronarienne et/ou des troubles du rythme), les enfants, les personnes

Figure XXI: Communiqué ANSM du 02/03/2017 1/2 (52)

âgées ou les personnes ayant un équilibre thérapeutique difficile à atteindre, invitez-les à prendre contact avec leur médecin pour réaliser dans les 6 à 8 semaines un contrôle de la TSH et dans les 4 semaines pour les femmes enceintes.

#### Pour les médecins

Le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être contrôlé :

- · dans les 6 à 8 semaines pour les patients :
  - dont l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à atteindre
  - ayant un cancer de la thyroïde
  - ayant une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque ou coronarienne et/ou des troubles du rythme)
  - qui sont des enfants
  - qui sont des personnes âgées
- dans les 4 semaines pour les femmes enceintes traitées par Levothyrox

L'ANSM a mis en place une surveillance renforcée pendant cette phase de transition pour s'assurer qu'elle se passe dans les meilleures conditions.



Figure XXII : Communiqué ANSM du 02/03/2017 2/2 (52)

Alerte reçue le 15/03/2017 à 10:09 de MERCK

ATTENTION - ALERTE SANITAIRE - A LIRE IMPERATIVEMENT

Date: 2017-03-15 Emetteur: MERCK

Réference : INF-20170315-01

Mise à disposition d'une nouvelle formule de Lévothyrox et changement de cou Le changement de formule permet d'assurer une teneur en substance active plus stable jusqu'à péremption.

La mise à disposition des nouvelles boîtes se fera progressivement, à partir de fin mars 2017, au fur et à mesure de l'écoulement des stocks des anciennes boites, dosage par dosage.

#### Le

changement de formule s'accompagne d'un changement de couleurs des boîtes et blisters de la majorité des dosaces.

- Faites très attention au risque de confusion lié au changement de couleur des boites.
- Informez les patients
- du changement de couleur des boites et blisters de certains dosages.
- de l'importance de terminer leur stock de l'ancienne formule AVANT de passer à la nouvelle formule, et de ne plus chancer ensuite
- de prendre Lévothyrox nouvelle formule de la même façon qu'ils prenaient l'ancienne formule.
- pour les patients " à risque " (traités pour un cancer de la thyroïde, ayant une maladie cardiovasculaire [insuffisance cardiaque ou coronarienne et/ou des troubles du rythme], les enfants, les personnes âgées ou les personnes ayant un équilibre thérapeutique difficile à atteindre), de prendre rendez-vous avec leur médecin pour faire réaliser un dosage de la TSH dans les 6 à 8 seraines
- pour les femmes enceintes, de prendre rendez-vous avec leur médecin pour faire réaliser un dosage de la  ${\tt TSH}$  dans les 4 semaines

Pour plus

d'information, consultez la lettre aux professionnels de santé transmise fin février 2017 sous l'autorité de l'ANSM et le "Questions / Réponses ", disponibles sur le site internet de l'ANSM.

Figure XXIII : Photocopie de l'alerte de Merck reçue le 15/03/2017 à la Pharmacie de Beaubreuil.

Alerte reçue le 03/04/2017 à 09:47 de MERCK

ATTENTION - ALERTE SANITAIRE - A LIRE IMPERATIVEMENT

Date: 2017-04-03 Emetteur: MERCK

Réference : INF-20170403-01

Mise à disposition d'une nouvelle formule de Levothyrox et changement de co La mise en place de la nouvelle formule de Lévothyrox est en cours auprès des officines.

- La mise à disposition se fera au fur et à mesure de l'écoulement des stocks des anciennes boîtes, dosage par dosage.
- En raison du changement de couleur des boîtes et des blisters de la majorité des dosages, les pharmaciens devront être attentif; aux risques de confusion entre ancienne et nouvelle formule.

Aussi, il est important de préciser à vos patients que :

- les boites et blisters ont chargé de couleur
- la nouvelle formule doit se prendre de la même fa on que l'ancienne.
- Il est important de terminer leur stock de l'ancienne formule avant de passer à la nouvelle et de ne plus changer ensuite.
- pour les patients " à risque " (traités pour un cancer de la thyroïde, ayant une maladie cardiovasculaire [insuffisance cardiaque ou coronarienne et/ou des troubles du rythme], les enfants, les personnes âgées ou les personnes ayant un équilibre thérapeutique difficile à atteinure), de prendre rendez-vous avec leur médecin pour faire réaliser un desage de la TSI dans les 6 à 8 semaines.

pour les femmes enceintes, de prendre rendez-vous avec leur médecin pour faire réaliser un dosage de la TSH dans les 4 semaines

Pour plus d'information, consultez la lettre aux professionnels de santé transmise fin février sous l'autorité de l'ANSM et le "Questions / Réponses ", disponibles sur le site internet de l'ANSM.

Figure XXIV : Photocopie de l'alerte de Merck reçue le 03/04/2017 à la Pharmacie de Beaubreuil.

#### **Points positifs**

Le style de la lettre du 27 février 2017 avec certains caractères en gras ou soulignés permet d'avoir une lecture plus facile et de mettre l'accent sur des points importants

Dans les deux premiers communiqués, il est rappelé que la lévothyroxine est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite, celui de l'ANSM rajoute que « l'équilibre thyroïdien du patient peut être sensible à de très faible variation de doses »

On retrouve dans les quatre annonces, pour les patients dits « à risque » et les femmes enceintes, une attention particulière avec la nécessité de les orienter vers leurs médecins pour un faire un contrôle.

L'encart à destination du patient que l'on retrouve dans le deuxième communiqué est intéressant mais il n'est disponible que sur le site de l'ANSM qui est peu visité par les patients.

## Points négatifs

Ils ont tous été envoyés pendant le mois précédant le changement de formule, la communication aurait pu commencer plus tôt pour mieux préparer les patients et les professionnels de santé.

Les trois derniers communiqués sont pauvres en style surtout les deux alertes de Merck, dont les mots tronqués ou les retours à la ligne arbitraires, ne facilitent pas la lecture. L'information se doit d'être percutante tout en étant claire et concise, du moins pour certains communiqués, ce n'est pas le cas ici.

Tandis que la suppression du lactose n'est évoquée qu'une seule fois (lettre du 27 février 2017), l'ajout du mannitol et de l'acide citrique n'est jamais mentionné. L'origine et les raisons du changement de formule ne sont quasiment pas expliquées. Les informations ne sont pas suffisantes pour que le pharmacien (ou le médecin) puisse expliquer le changement au patient et répondre à ses questions.

Pour le pharmacien l'accent est mis sur le risque de confusion lié au changement de couleur des boîtes : « Le changement de formule s'accompagne d'un changement de couleurs des boîtes et blisters de la majorité des dosages. Faites très attention au risque de confusion lié au changement de couleur des boites. Informez les patients : du changement de couleur des boites et blisters de certains dosages » (Alerte du 15 mars 2017). Cette information bien qu'importante ne devrait pas prendre le pas sur les risques liés au déséquilibre lors de la substitution.

Au vu de certains résultats discordants de l'étude de bioéquivalence retrouvés chez des patients en bonne santé (II.4.2.1), l'ANSM et le laboratoire auraient dû préconiser un contrôle 6 à 8 semaines après le passage à la nouvelle formule chez tous les patients et pas uniquement les patients dits «  $\dot{a}$  risque ».

L'information aurait pu être élargie aux patients, associations de patients, journalistes, syndicats de pharmacien et de médecin, ordres des pharmaciens et des médecins, ainsi en multipliant les axes de communications on s'assure qu'elle soit bien transmise, comprise et intégrée.

## II.4. Conséquences

Ce changement de formule entraîna des dérèglements (presque attendus). Mais avec une faible communication de la part du laboratoire et de l'ANSM, une incompréhension des patients, une aggravation par les médias et une levée de boucliers des professionnels de santé : la « crise » de Levothyrox® est née.

## II.4.1. Dérèglements

Oui, Levothyrox<sup>®</sup> nouvelle formule provoque un déséquilibre du bilan thyroïdien chez certaines personnes, tout comme l'ancienne formule. Mais dans cette partie nous allons voir en détail les chiffres des enquêtes officielles sur Levothyrox<sup>®</sup>, les facteurs aggravants et pourquoi il y a autant de dérèglements alors que le rapport de bioéquivalence est dans les normes.

# II.4.1.1. Pharmacovigilance

L'objectif initial de l'enquête de pharmacovigilance en mars 2017 était d'évaluer le profil de tolérance lié au changement de formule, notamment les potentielles perturbations de l'équilibre thyroïdien et le risque d'erreurs médicamenteuses. Les signalements réalisés en masse à partir d'août 2017 ont élargi l'objectif initial de l'étude et ont conduit à analyser l'ensemble des effets indésirables rapportés. Ces chiffres se retrouvent dans le premier et deuxième rapport d'enquête. (48)

Tableau V: Tableau regroupant les chiffres des rapports 1 et 2 de pharmacovigilance sur Levothyrox® (32,66)

	CRPV	Rapport 1			Rapport 2		
	Période	03/2017-09/2017			09/2017-11/2017		
]	Estimation du nombre de personnes traitées par Levothyrox® merck	2,6 millions			2,3 millions		
	Nombre de signalements	14 633			NR		
I	Enregistrés dans la BNPV	5 062			12 248 (90 % déclaré par le patient)		
	Evocateur de dysthyroïdies	1 150			4 030		
	Exploitable avec TSH prise	396			1 745		
	un mois après le switch et chronologie précise	TSH ↘ 14 %	[TSH] 43 %	TSH ≯ 42 %	TSH ↘ 10 %	[TSH] 67 %	TSH ≯ 23 %

Les données du 3<sup>ème</sup> rapport de pharmacovigilance du 04/07/2018 « *ne permettent plus de progresser sur ce dossier et de formuler des hypothèses* », mis à part sur le nombre de patients traités par Levothyrox<sup>®</sup> qui passe de 2,9 millions en 2012 à 2,2 millions en juillet 2018, soit plus de 700 000 patients qui ont tourné le dos à cette spécialité. (1,48)

#### **Premier constat**

Au total 31 411 signalements ont été recensés, c'est un nombre inédit amplifié par le portail de signalement et les réseaux sociaux.

Le site signalement-sante.gouv.fr est une page internet mise en place le 13 mars 2017 par la ministre de la santé Marisol Touraine, il facilite l'accès au patient pour signaler un évènement sanitaire indésirable. (67)

Cet outil est indispensable mais il a ses limites.

En effet la forte augmentation de déclarations d'effets indésirables a saturé les CRPV et tous les signalements n'ont pas pu être traités dans le premier rapport.

La qualité des déclarations n'est également pas toujours au rendez-vous, en témoigne les chiffres : dans les deux premiers rapports sur les 17 310 signalements enregistrés seuls 2 141 (12,4 %) sont avec les bons renseignements et donc entièrement exploitables par les CRPV.

#### Deuxième constat

Il y a un véritable contraste entre les plus de 700 000 patients qui se sont détournés de Levothyrox® (pour un autre médicament à base de lévothyroxine) et le pourcentage de patients déclarant des effets indésirables avec Levothyrox® nouvelle formule qui est estimé à 1.43 % des patients exposés (plus de 30 000 déclarations).

#### Troisième constat

Le profil clinique des effets indésirables rapportés est semblable à celui de l'ancienne formule de Levothyrox<sup>®</sup>.

Les effets les plus rapportés sont asthénie, céphalées, insomnie, vertiges, dépression, myalgies, arthralgies et alopécie.

#### Quatrième constat

Pour les patients ayant renseigné correctement leurs TSH, on constate la présence de signes cliniques en hypo ou en hyperthyroïdie ce qui suppose d'un côté un sous-dosage en lévothyroxine et de l'autre un surdosage.

De nombreux effets indésirables surviennent également alors que la TSH est dans les normes (43 % et 67 %).

#### Conclusion

On observe donc un nombre important de signalements ainsi qu'une disparité entre rejet de la nouvelle formule et déclaration des effets indésirables. Ces effets indésirables sont attendus, mais sont à la fois des signes d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie qui surviennent avec une TSH basse, normale ou élevée.

## II.4.2. Comment l'expliquer

## II.4.2.1. Analyse de l'étude de bioéquivalence

Cette partie est rédigé avec l'aide des travaux du Dr Dominique Dupagne, médecin généraliste, il tient un blog www.atoute.org et fait des chroniques en rapport avec la santé sur France Inter.

Comme nous l'avons vu précédemment, d'après le résumé de l'étude de bioéquivalence entre la nouvelle et l'ancienne formule de Levothyrox<sup>®</sup> publié par Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P et Kahaly GJ l'absorption moyenne ne diffère que de 0.7% entre les deux formules, avec un intervalle de confiance à 95 % (de -4.4 à +3.2 %). (64)

Un intervalle de confiance permet de définir une marge d'erreur entre le résultat d'une étude et un relevé exhaustif de la population. Ici l'intervalle de confiance est de 95%, il est donc possible que 5% des patients aient présenté un effet clinique accru ou diminué.

Unité utilisée : T4 totale, valeurs usuelles = [80 - 140 nmol/L] ou [62 - 109 ng/mL]

## Bioéquivalence?

La visualisation des courbes de dosages de l'étude de bioéquivalence montre pour la grande majorité des sujets testés une absorption et une diffusion sanguine de la lévothyroxine remarquablement superposables pour l'ancienne et la nouvelle formule.

En effet si l'on observe une variation importante du taux de lévothyroxine d'un sujet à l'autre pour les deux formules, pour un même sujet les taux sanguins de lévothyroxine sont quasiment identiques (figures XXV et XXVI).

NB : Les identifiants des patients ont été effacés, j'ai choisi d'utiliser les numéros de pages pour les distinguer.

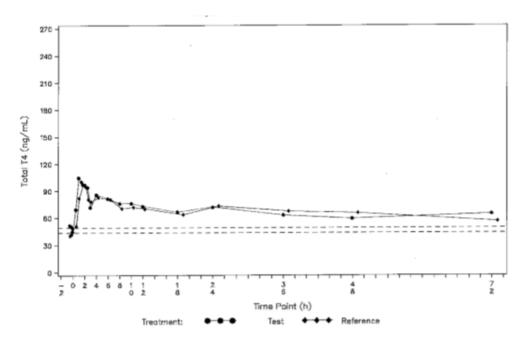


Figure XXV : Courbes d'absorption de T4 en fonction du temps avec Levothyrox $^{\text{®}}$  ancienne et nouvelle formule page 763/1628 (37)

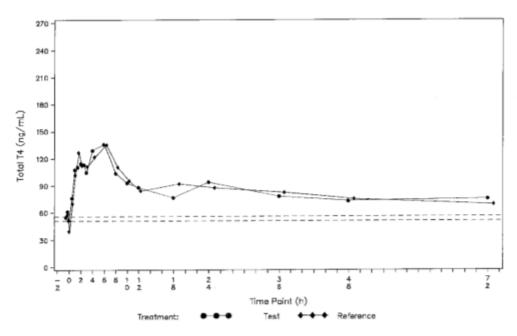


Figure XXVI : Courbes d'absorption de T4 en fonction du temps avec Levothyrox $^{\otimes}$  ancienne et nouvelle formule page 793/1628 (37)

#### Réserves

Cependant devant ces bons résultats il est possible d'émettre quelques réserves :

Les 204 personnes de l'étude sont des sujets sains ayant un taux quasi normal de lévothyroxine dans le sang, cette population idéale de personne bien portante n'est pas représentative des 3 millions de patients traités par Levothyrox<sup>®</sup> qui comprennent des individus âgés et/ou polymédiqués.

Le dernier dosage est effectué à 72h, or la demi-vie de la molécule est de 6 à 7 jours l'état d'équilibre n'est atteint qu'au bout de plusieurs semaines, le dosage s'effectue normalement 6 à 8 semaines après l'instauration du nouveau traitement soit environ 7 demi-vie.

On regrette l'absence d'une étude de bioéquivalence plus longue sur une population souffrant d'hypothyroïdie. Comme l'étude « switch » prospective commandité par l'agence de santé belge lors du changement de formule de leur médicament à base de lévothyroxine. L'étude prospective a inclue 84 patients ayant subi précédemment une thyroïdectomie. Après une période de stabilisation d'au moins 6 semaines de prise quotidienne de l'ancienne formule de L-Thyroxine Christiaens, ces patients ont fait le « switch » vers la nouvelle formule, à une dose identique. Huit semaines plus tard, lors de la première visite de suivi, les taux de TSH ont imposé une adaptation du dosage chez deux patients sur trois. (34)

En analysant les courbes de résultats, on constate chez un petit nombre de patient que les deux courbes ne sont pas superposables. Avec la nouvelle formule en comparaison avec l'ancienne on retrouve :

- des sous dosage en lévothyroxine (figures XXVII, XXVIII) qui expliqueraient les hypothyroïdies rencontrées dans les rapports de pharmacovigilance;
- des surdosages (figures XXIX, XXX) qui expliqueraient les hyperthyroïdies ;
- des fluctuations entre les deux (figure XXXI, XXXII, XXXIII) qui peuvent expliquer l'apparition d'effets indésirables avec une TSH normale.

Ces disparités vis-à-vis de la réponse normalement attendue lors du switch entre les deux formules expliquent l'apparition de dérèglement et donc d'effets indésirables chez certains patients. En effet dans cette étude parmi les 204 sujets seul un petit nombre ne répond pas correctement au changement, mais si l'on se place sur l'échelle des 3 millions de malades cela reste un petit pourcentage (1,43 %) mais un nombre conséquent de personnes touchées.

# Sous dosage:

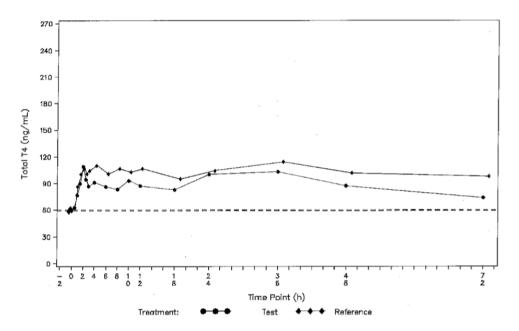


Figure XXVII : Courbes d'absorption de T4 en fonction du temps avec Levothyrox® ancienne et nouvelle formule page 890/1628 (37)

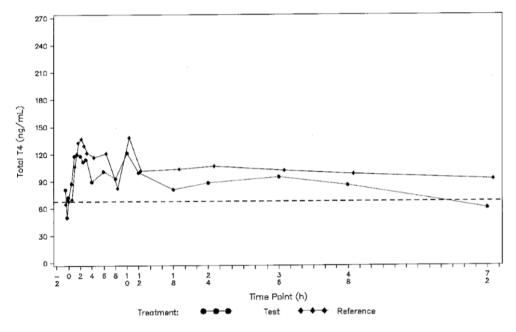


Figure XXVIII : Courbes d'absorption de T4 en fonction du temps avec Levothyrox® ancienne et nouvelle formule page 956/1628 (37)

# **Surdosage:**

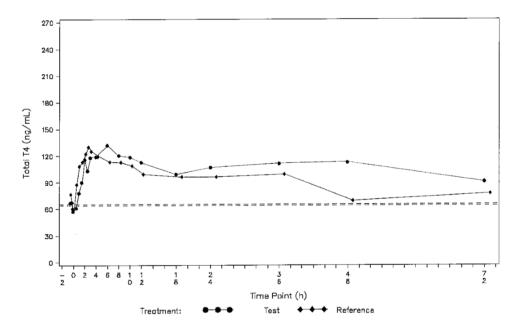
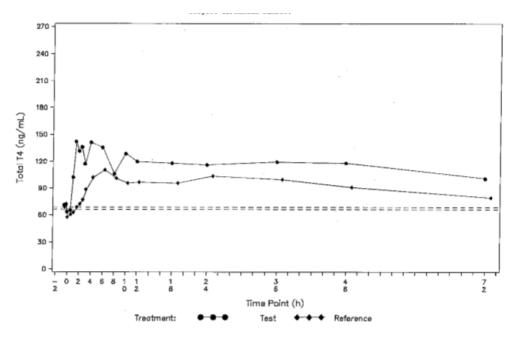


Figure XXIX: Courbes d'absorption de T4 en fonction du temps avec Levothyrox $^{\otimes}$  ancienne et nouvelle formule page 947/1628 (37)



 $Figure~XXX: Courbes~d'absorption~de~T4~en~fonction~du~temps~avec~Levothyrox @~ancienne~et~nouvelle~formule\\page~827/1628~(37)$ 

# **Fluctuations:**

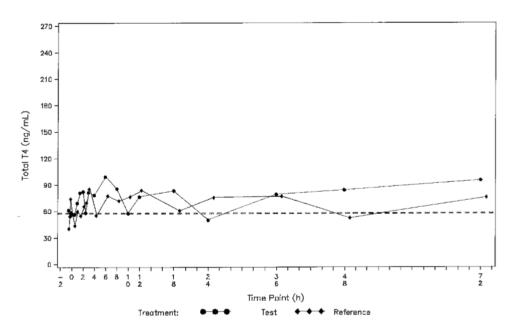


Figure XXXI : Courbes d'absorption de T4 en fonction du temps avec Levothyrox® ancienne et nouvelle formule page 795/1628 (37)

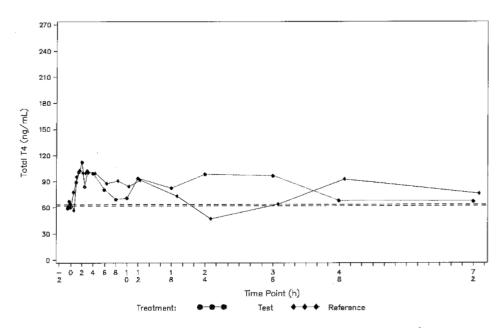


Figure XXXII : Courbes d'absorption de T4 en fonction du temps avec Levothyrox $^{\text{@}}$  ancienne et nouvelle formule page 798/1628 (37)

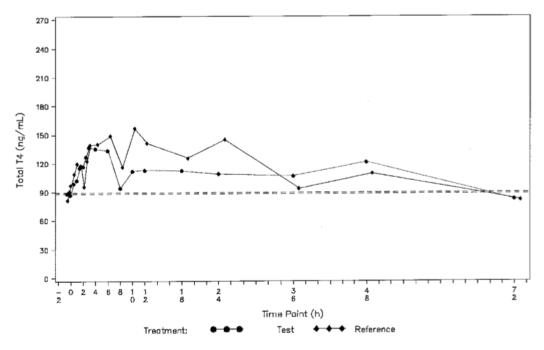


Figure XXXIII : Courbes d'absorption de T4 en fonction du temps avec Levothyrox® ancienne et nouvelle formule page 935/1628 (37)

## II.4.2.2. Autres facteurs

La publication de Faasse et al qui analyse l'expérience néozélandaise, présentant beaucoup de similitude avec la situation française, explore différents facteurs pour expliquer la forte augmentation de signalements. (68)

## **Facteurs externes**

Avec les problématiques du passé (affaire du Médiator®) et d'aujourd'hui (génériques, vaccins), les patients peuvent avoir une perception négative et une méfiance envers les autorités de santé et les laboratoires pharmaceutiques. Cette posture peut contribuer au rejet du nouveau médicament.

## Le rôle d'un « champion »

« Le champion de l'histoire d'Eltroxin était Alan Campbell, un pharmacien de Temuka, une petite ville de la région de Canterbury, dans le sud de l'île. Campbell était préoccupé par les patients qu'il avait vu avoir des problèmes après le changement de formulation et avait fait connaître ces préoccupations en donnant des interviews aux médias. Il a également aidé de nombreux patients à avoir accès à des traitements alternatifs à la thyroxine.

L'intervention de Campbell a probablement accru l'impact des dangers perçus de l'Eltroxin, car le public voit les pharmaciens comme des experts de confiance. » (68)

En France on peut citer la comédienne Anny Duperey qui « atteinte depuis douze ans de troubles de la thyroïde, est devenue le porte-voix des victimes de la nouvelle formule du médicament, et ses effets secondaires ». (69)

Le rôle des « champions » dans les peurs de santé peut aider à attirer l'attention du public sur les problèmes, mais il peut aussi créer de la peur et de l'insatisfaction pouvant aggraver la situation.

## **Facteurs patients:**

D'après une étude de Saravanan et al. réalisée en 2002, les patients atteints d'hypothyroïdie, même ceux prenant un traitement de remplacement de la thyroxine, se sont avérés avoir des niveaux plus élevés de détresse émotionnelle et de symptômes physiques que les personnes sans hypothyroïdie. (70)

De plus, parmi les malades, on trouve des patients à risque, polymédiqués, avec des comorbidités ou ayant un équilibre thérapeutique difficile à atteindre.

La mise en place d'un nouveau médicament chez les patients hypothyroïdiens est donc très délicate et n'aurait pas dû être sous-estimée.

## Absence d'alternatives :

La nouvelle formulation était le seul traitement en comprimé à base de lévothyroxine disponible sur le marché ce qui a probablement provoqué une anxiété supplémentaire chez les patients.

## Problème des excipients :

Tout le monde a déjà entendu parler du lactose présent dans les produits laitiers mais quand est-il du mannitol et de l'acide citrique ? Ils sont tout aussi présent dans l'alimentation mais méconnu du grand publique ce qui participe une nouvelle fois à la méfiance envers le médicament.

## Couverture médiatique :

Radio, télévision, magazines, journaux d'actualité, sites d'information, réseaux sociaux et forums, ces médias ce sont intéressés au problème à partir de l'été 2017 entrainant une prise de conscience des autorités de santé mais également une désinformation, en relayant des informations erronées et en traitant le sujet sans aller au bout des choses.

C'est par exemple le cas avec le journal Ouest France qui partage les propos du D<sup>r</sup> Amine Umlil, pharmacien hospitalier à Cholet et spécialiste en pharmacovigilance : « Le mystère pourrait aussi se localiser dans le citron. [...] La nouvelle composition a introduit l'acide citrique anhydre. [...] Il est admis que le citron vert, tout comme le pamplemousse, a un effet inhibiteur enzymatique. [...] La 1re question est donc : cet effet inhibiteur du citron est-il dû à l'acide citrique? Si la réponse est affirmative, la nouvelle formule du Lévothyrox contiendrait alors, intrinsèquement, un inhibiteur enzymatique. [...] L'élimination de la lévothyroxine (N.D.L.R. principe actif) se trouverait ainsi freinée; ce qui conduirait à une accumulation du médicament dans l'organisme. » D'une part ce n'est pas l'acide citrique présent dans le jus de pamplemousse qui est responsable de son inhibition enzymatique et d'autre part le jus de pamplemousse n'interagit pas avec la lévothyroxine.

Cette désinformation peut avoir influencé les croyances et les attentes des patients quant à la probabilité de ressentir des symptômes physiques lors du changement de formulation.

## Défaut de communication :

À l'inverse, l'ANSM et le laboratoire Merck n'ont pas adopté la meilleure stratégie de communication, d'une part en ne prévenant pas directement les utilisateurs, et d'autre part en déléguant ce rôle de communication aux médecins et pharmaciens, sans qu'ils ne soient suffisamment informés des risques d'effets secondaires chez un petit pourcentage de patients.

Cette stratégie de communication a surement été choisie pour éviter l'effet nocebo dans un contexte de défiance et de remise en question des autorités de santé et des laboratoires.

### Effet nocebo:

« En médecine, se dit de l'effet indésirable consécutif à l'administration d'une substance dénuée d'activité pharmacologique (placebo). Il existe, par ailleurs, un ensemble de symptômes qui peuvent être secondaires à une toxicité réelle d'un médicament, mais qui, assez souvent, caractérisent un effet indésirable particulier appelé « effet nocebo » qui correspond au refus, conscient ou non, du patient d'accepter son traitement. » (71)

L'effet nocebo est très compliqué à quantifier mais ne doit pas être négligé face au grand nombre de patients traités sachant que tous les facteurs décrits précédemment peuvent contribuer à son apparition.

## **Conclusion**

Les réserves émises sur l'étude de biodisponibilité, les résultats discordants ainsi que tous les facteurs décrits précédemment ont donc tous contribué à l'apparition d'effets indésirables et au rejet de la nouvelle formule pour plus de 700 000 patients vers d'autres alternatives misent à dispositions à partir d'octobre 2017.

De nombreuses explications fausses ou incohérentes ont vu le jour pour tenter d'expliquer le désordre engendré par le nouveau Levothyrox<sup>®</sup>.

## II.4.2.3. Autres explications

## Nano particules de métaux lourds

Le 2 Mai 2018 l'association française des malades de la thyroïde (AFMT) a appelé la justice à examiner le rôle que pourraient avoir les nanoparticules de métal.

Un spécialiste en médecine nucléaire a précisé avoir passé sous son microscope et à la spectrométrie « plusieurs dizaines de comprimés » de Levothyrox<sup>®</sup> nouvelle formule et ancienne formule : "On met en évidence 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". (72)

L'ANSM dans un droit de réponse à la presse rappelle qu'elle avait réalisé plusieurs contrôles de Levothyrox<sup>®</sup> nouvelle formule en terme de composition dont les métaux lourds. Ces contrôles ont confirmé la bonne qualité du médicament. (46)

On ne peut pas accorder de l'importance à l'étude réalisée par le spécialiste en médecine nucléaire car elle est réalisée sur un petit nombre de comprimés et hors des standards de laboratoire contrairement à l'étude réalisée par l'ANSM qui suit un cahier des charges bien précis.

## Faible teneur en lévothyroxine

Le même problème est survenu le 14 juin 2018 avec une enquête commanditée par l'AFMT avec des résultats qui montreraient dans la nouvelle formule de Levothyrox<sup>®</sup> une teneur en lévothyroxine gravement inferieure aux spécifications en vigueur et la présence très anormale de dextrothyroxine. (48)

Voici la réponse de l'ANSM: « L'absence d'échantillons de référence, de mention du laboratoire responsable, ainsi que l'utilisation d'une méthodologie manifestement inappropriée à l'analyse d'un produit fini, rend l'exploitation des analyses de l'AFMT impossible. »

Les analyses chromatographiques réalisées par l'ANSM « démontrent la présence de quantités de lévothyroxine comparables entre l'ancienne et la nouvelle formule, qui n'est donc pas sous-dosée. Elles montrent également la présence de dextrothyroxine uniquement à l'état de traces dans la nouvelle comme dans l'ancienne formule, ce qui est tout à fait conforme aux spécifications attendues » (73)

## L'acide citrique dégrade le principe actif

Evoqué dans le magazine « 13h15 le samedi Levothyrox<sup>®</sup> à la recherche du Graal perdu » sur France 2, qui interview Pierre-Alain Vitte pharmacologue, docteur en sciences pharmaceutiques, ex-salarié de Serono (1999-2007) puis Merck Serono (2007-2011) qui souligne la possible dégradation de la lévothyroxine par l'acide citrique « 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... » (74)

Comme nous l'avons vu précédemment (II.2.2.3), aux doses utilisées, l'acide citrique ne dégrade pas la lévothyroxine sodique mais au contraire il protège sa structure des hydrolyses notamment sa fonction carboxylique et amine.

# Les syndromes d'Ehlers-Danlos

Dans un article publié le 29 novembre 2017 sur le site theconversation.com , une nouvelle hypothèse pouvant expliquer les effets indésirables du nouveau Levothyrox<sup>®</sup> voit le jour.

En effet Claude Hamonet, professeur de médecine de l'université de Paris-Est Créteil Val de Marne, avance l'hypothèse d'une confusion entre effets indésirables imputés au nouveau Levothyrox<sup>®</sup> et syndromes d'Ehlers-Danlos sous-jacent. (75)

Les syndromes d'Ehlers-Danlos sont un ensemble de maladie du tissu conjonctif. Ils entrainent des symptômes commun à l'hypothyroïdie comme la fatigue, des frilosités.. mais d'autres différents d'un dérèglement thyroïdien comme une hypersensorialté, une hyperlaxité, des troubles de la proprioception : symptômes n'étant pas décrit lors des nombreuses déclaration de pharmacovigilance.

Malgré des similitudes entre certains symptômes, ainsi qu'une incidence proche du nombre de patient qui souffre du changement de formule (2% de la population serait touché par les syndromes), l'hypothèse des syndromes D'Elhers-Danlos peine à expliquer les dérèglements. En effet de nombreux symptômes caractéristiques comme l'hyperlaxité ne sont pas retrouvés, et pourquoi ce syndrome serait soudainement apparu lors du changement de formule ?

## II.4.3. Conséquences

## II.4.3.1. Patients

La première conséquence est une nouvelle remise en question par les patients des laboratoires, des autorités et professionnels de santé.

Nous avons vu précédemment qu'environ 700 000 patients ont abandonné Levothyrox® suite au changement d'excipients. Certains à cause de l'apparition d'effets indésirables, d'autre par peur ou rejet du nouveau médicament.

## Recherche de l'ancienne formule à l'étranger

Il est difficile d'avoir des chiffres fiables, mais un nombre important de patients s'est tourné vers l'étranger où l'ancienne formule est toujours commercialisée sous le nom d'Euthyrox<sup>®</sup> en Allemange et en Suisse ou Eutirox<sup>®</sup> en Espagne, cette solution n'est pas pérenne puisque l'Europe a rendu un avis favorable au lancement de la formule dans 21 pays en 2019. (55)

### Arrêt du traitement

D'autres patients ont arrêté leurs traitements de leur plein gré sans avoir de problèmes par la suite, ce qui remet en question la primo-prescription d'hormone thyroïdienne.

## Changement de laboratoire

Enfin une grande partie des malades s'est tournée vers des alternatives tout d'abord disponibles sur le marché comme L-thyroxine SERB® gouttes, entrainant une tension d'approvisionnement et une restriction de délivrance, puis mis en place progressivement par les autorités de santé comme L-Thyroxin Henning® ou Thyrofix®.

## Pétition et poursuites juridiques

Certains patients se sont réunis à travers deux associations: Association Française des Malades de la thyroïde (AFMT) et l'Association Vivre sans Thyroïde pour signer une pétition à partir du 24 juin 2017 « la Grande Pétition Nationale contre le scandale du Levothyrox® » pour « remettre l'ancienne formule du Levothyrox® dans les pharmacies » regroupant à terme plus de 213 000 signatures.

Pour finir, de nombreux tribunaux sont saisis, c'est le cas du Tribunal de Grande Instance de Toulouse qui a condamné le laboratoire Merck à fournir « par le biais des circuits de distribution et de commercialisation, sans délai, le produit ancienne formule » de Levothyrox® à des patients de Haute-Garonne qui l'ont réclamé. Ce sont donc 25 des 90 plaignants, qui souffraient « de graves troubles » après avoir pris une nouvelle formulation de Levothyrox®, qui obtiennent satisfaction. Ce cas reste isolé même si de nombreuses autres plaintes ont vu le jour mais sans suite pour le moment. (76,77)

## II.4.3.2. Autorités sanitaires

Les autorités de santé ont mis plus d'un mois après le début de la pétition lancée par les associations de patients pour répondre au problème.

En août 2017 un numéro vert est mis en place pour répondre aux questions des patients mais ce n'est qu'à la mi-septembre 2017 que Mme Agnès Buzyn, ministre de la santé, prend la parole pour évoquer un problème de communication puis annoncer le retour provisoire de l'ancienne formule et l'arrivée d'alternatives durables. (Tableau VI)

Toutes les alternatives sont à base de lévothyroxine sodique.

Tableau VI : Tableau décrivant les nouvelles alternatives au Levothyrox® (49–51)

Nom	Excipients	Remarques		
Euthyrox <sup>®</sup> (Merck)	Amidon de maïs  Croscarmellose sodique  Gélatine  Lactose monohydraté  Magnésium stéarate  Ancienne formule prove d'Allemagne, disponible temporairement et en que restreinte.			
L-thyroxin Henning <sup>®</sup> (Sanofi)	Amidon de maïs  Amidon (de maïs) prégélatinisé  Cellulose microcristalline  Carbonate de sodium anhydre  Thiosulfate de sodium  Silice colloïdale anhydre  Huile de ricinhydrogénée	Ces deux médicaments sont les véritables alternatives au Levothyrox <sup>®</sup> car ils disposent d'une AMM et sont		
Thyrofix <sup>®</sup> (Unipharma)	Cellulose en poudre Croscarmellose sodique Silice colloïdale anhydre Cellulose microcristalline Stéarate de magnésium	remboursés.		
T-CAPS® (Genevrier)	Gélatine Glycérol Eau purifiée	Non remboursé Capsule molle les dosages de 13, 25, 50, 75, 88 et 100 µg car non sécable.		

La dotation de 200 000 boîtes d'Euthyrox<sup>®</sup> provenant d'Allemagne dans le but de temporiser le temps de trouver une solution durable était en soit une bonne idée mais son déroulement s'est passé dans la confusion ce qui une nouvelle fois a impacté le malade.

En effet il y a environ 22 150 pharmacies en France ce qui fait donc 8 à 9 boîtes d'Euthyrox<sup>®</sup> par officine, ce qui est correcte. Mais il y a 6 dosages différents et certains patients ont besoin de deux boîtes différentes pour réaliser leur dosage quotidien. Ce sont les répartiteurs qui ont eu la tâche de choisir à qui les distribuer. De grandes disparités entre les officines et une difficulté de réponse aux attentes des patients ont contribué à la colère de ces derniers. (78)

Les deux autres alternatives, L-thyroxin henning<sup>®</sup> et Thyrofix<sup>®</sup> ont vu le jour progressivement. Pour changer de médicament les patients devaient avoir une nouvelle ordonnance de leurs médecin,

justifiant ce changement par l'apparition d'effets indésirables et une difficulté à équilibrer le bilan thyroïdien avec le nouveau Levothyrox<sup>®</sup>.

De son côté l'ANSM a publié, bien que tardivement, les données de bioéquivalence et de proportionnalité que nous avons vu précédemment.

Elle a également engagé une grande enquête de pharmacovigilance et plusieurs analyses en laboratoire :

Une première analyse (septembre 2017) a permis de vérifier que la composition (teneur en principe actif, excipients) était bien conforme à celle mentionnée dans le dossier d'AMM.

Une deuxième analyse (janvier 2018) sur les différentes spécialités à base de lévothyroxine a montré la présence de métaux à l'état de traces dans tous les médicaments analysés dont l'Euthyrox<sup>®</sup> (ancienne formule de Levothyrox<sup>®</sup>).

Une troisième analyse (février 2018) a confirmé l'absence de butylhydroxytoluène (BHT) dans les comprimés de Levothyrox<sup>®</sup> nouvelle formule et d'Euthyrox<sup>®</sup>.

Une quatrième analyse réalisée en juillet 2018 a démontré la présence de quantités de lévothyroxine comparables entre l'ancienne et la nouvelle formule. (52)

Il faut saluer la qualité des travaux réalisés par l'autorité de santé qui n'hésite pas à commanditer de nouvelles études et de nouveaux contrôles réalisés dans les bonnes pratiques pour répondre aux questionnements de la population.

## II.4.3.3. Remise en question de la prise en charge des dysthyroïdies

L'incident du nouveau Levothyrox<sup>®</sup> a permis de mettre en lumière de récentes études qui soulignent le surdiagnotic des cancers de la thyroïde et la surprescription d'hormones thyroïdiennes.

# Surdiagnostic des cancers de la thyroïde

Une publication rédigée par Brito et al intitulé « Cancer de la thyroïde: l'imagerie zélée a augmenté la détection et le traitement des tumeurs à faible risque », nous montre que de nos jours les méthodes d'imagerie mettent en évidence des nodules thyroïdiens de plus en plus petits. Or des preuves d'observation montrent que les petits cancers papillaires de la thyroïde peuvent ne jamais évoluer vers des symptômes. Certains médecins ne voulant pas prendre de risques préfèrent la thyroïdectomie, alors qu'une surveillance serait suffisante, ce qui entraîne une nécessité de traiter le patient par lévothyroxine. (79)

# **Mauvaise prescription**

Pour des patients qui n'en ont pas besoin :

L'étude TRUST réalisée en 2017 sur 737 patients avec un âge moyen autour de 74,4 ans et présentant une hypothyroïdie subclinique a évalué l'efficacité du traitement par lévothyroxine chez ce type de patient. Avec un groupe traité par un placebo et un groupe traité par lévothyroxine et deux résultats principaux à un an, le changement du score des symptômes thyroïdiens et le changement du score de fatigue. Le résultat est sans appel, la lévothyroxine n'a apporté aucun bénéfice apparent chez les personnes âgées atteintes d'hypothyroïdie infraclinique. (80)

# Sans exploration:

D'après l'état des lieux de l'utilisation de la lévothyroxine en France datant de 2013, environ 30 % des patients n'ont pas eu de dosage de TSH remboursé préalablement à la primoprescription de lévothyroxine. Un bilan thyroïdien est indispensable pour l'instauration et le suivi d'un traitement à base de lévothyroxine. Les médecins prescrivant des hormones thyroïdiennes sans bilan préalable et sans suivi, exposent leurs patients aux symptômes liés au déséquilibre. (1)

# III. Ressenti, rôles du pharmacien et réflexion personnelle

## III.1. Ressenti personnel

J'ai été confronté au problème avec Levothyrox<sup>®</sup> d'une part en tant qu'étudiant avec les alertes du laboratoire et de l'ANSM reçues durant le stage de 6<sup>e</sup> année en officine puis en tant que pharmacien de juillet 2017 à février 2018.

Les nombreux patients traités par Levothyrox<sup>®</sup> posaient rarement des difficultés pour ce médicament sauf pour les conditionnements qui étaient pour la plupart de 30 comprimés, ils devaient donc revenir tous les mois pour ce traitement.

Dans la « crise » de Levothyrox<sup>®</sup> on constate que le pharmacien doit jouer un rôle essentiel de charnière entre le laboratoire et les autorités de santé d'un côté et les patients de l'autre. Il doit transmettre de façon claire la bonne information pour le patient et doit faire remonter les problèmes survenus avec le médicament par le biais de la pharmacovigilance.

Je déplore la mauvaise communication des autorités de santé et du laboratoire qui selon moi n'a pas permis au pharmacien de prévenir les complications liées à la substitution de l'ancien Levothyrox<sup>®</sup> par le nouveau, ni d'avoir une réponse concrète à apporter aux patients souffrant du changement.

Les seuls messages transmis au patient étaient :

- le changement de couleur des boîtes ;
- la molécule et la posologie inchangées ;
- terminer l'ancienne formule avant de passer à la nouvelle.

Ce n'est qu'au moment où les médias se sont emparé du sujet, que les patients ont véritablement commencés à se plaindre, ce qui au comptoir, a entrainé une banalisation de leurs plaintes. Je regrette cette banalisation qui n'a entrainé aucune déclaration de pharmacovigilance de ma part, je ne faisais qu'orienter le patient vers son médecin traitant pour faire un dosage de TSH et réadapter la posologie de lévothyroxine.

Le lundi 02 octobre 2017 fut un des jours les plus compliqués à l'officine, les médias annoncent le retour partiel de l'ancienne formule qui intéresse une grande partie des patients. Mais nous apprenons qu'il faut une nouvelle ordonnance du médecin avec « Euthyrox® » et que c'est aux répartiteurs de se charger de répartir les boîtes entre toutes les officines, nous n'avons eu qu'une ou deux boites de chaque dosage (« grosse » pharmacie) pour un grand nombre de patients avec un délais de 2-3 jours pour les avoirs (contre une demi-journée habituellement). Cela a donc créé beaucoup de tension dans la pharmacie entre patients désespérés et pharmaciens mal informés et sans réponse. Il y a eu les mêmes tensions avec L-thyroxin Henning®, les boîtes venaient en petite quantité d'Allemagne avant d'avoir l'AMM en France.

Au bout de quelques mois, les patients ont eu soit une réadaptation du dosage, soit une alternative. Tout est quasiment rentré dans l'ordre.

C'est donc à cause d'une mauvaise information et une mauvaise compréhension du sujet que le pharmacien n'a pas pu répondre correctement aux attentes des patients et incarner ses différents rôles.

## III.2. Rôles du pharmacien

Un des aspects bénéfiques de cette « crise » est de pouvoir rappeler les différents rôles du pharmacien dans ce genre de situation, aux autorités de santé, aux autres professionnels de santé, au patient et au pharmacien lui-même.

Le pharmacien est tout d'abord le professionnel de santé de proximité. Il est facile d'accès et grâce au maillage territorial il résiste aux déserts médicaux. C'est donc en matière de problématique lié à la santé une des premières sources de réponse pour les patients.

C'est aussi le spécialiste du médicament, de la galénique, des excipients et du principe actif. Il doit donc être à même de pouvoir comprendre et expliquer les changements de formule au patient, en ayant toutes les informations utiles à sa connaissance.

Le pharmacien doit jouer un rôle essentiel de charnière entre le laboratoire et les autorités de santé d'un côté et les patients de l'autre. Il doit transmettre de façon claire la bonne information pour le patient et doit faire remonter les problèmes survenus avec le médicament par le biais des déclarations de pharmacovigilances en essayant d'être le précis possible.

Pour finir, le pharmacien d'officine doit avoir un rôle d'écoute envers le patient. Une asthénie peut provenir d'un manque de sommeil mais aussi d'un déficit en hormone thyroïdienne, c'est à lui de poser les bonnes questions pour orienter ou non le patient vers son médecin traitant. Ce rôle d'écoute est parfois peu ou trop présent au comptoir des pharmacies, le juste milieu entre peu d'écoute et « psychanalyse » de comptoir est difficile à trouver.

## III.3. Réflexion personnelle

Tout le travail de cette thèse m'a permis d'avoir une réflexion sur certains outils ou méthode qui permettraient d'éviter ce genre de situation à l'avenir. Cela pourrait, entre autre, être efficace pour faire accepter au patient l'arrivée de nouveaux génériques, car certains génériques peuvent avoir une formulation différente de leur princeps tout en étant bio-équivalent.

## Apprendre des erreurs des autres

Avant tout changement de formule, ou toute AMM, les autorités de santé devraient se documenter sur les événements similaires survenus dans les autres pays.

Depuis octobre 2004, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a une mission de pharmacovigilance à l'échelle mondiale. L'action de prévention de la pharmacovigilance de l'OMS devrait être renforcée d'une part en essayant de trouver des solutions pour que les incidents ne se reproduisent pas dans les autres pays et d'autre part en ayant un avis consultatif sur les nouvelles AMM permettant ainsi de mettre en garde les autorités de santé sur les problèmes déjà encouru dans les autres pays, en proposant des solutions pour les éviter. (81)

Pour aller encore plus loin, l'idée de créer une agence mondiale du médicament n'est pas dénuée de sens avec la mondialisation, l'explosion du libre-échange ainsi que l'utilisation croissante d'internet qui ont contribué à changer la manière dont les gens ont accès aux produits médicaux et aux informations les concernant.

## Améliorer les études de bioéquivalence

Les études de bioéquivalences sont importantes mais insuffisantes, elles se déroulent le plus souvent sur des personnes en bonne santé et sans mise en situation réel de la maladie. Elles ne permettent pas

de prendre en compte les aspects extérieurs comme les comorbidités ou la polymédication. C'est d'autant plus important pour un médicament à marge thérapeutique étroite utilisé par 3 millions de patients.

Approfondir les études de bioéquivalence en se rapprochant le plus possible de la réalité permettrait de détecter des phénomènes non décelable chez une personne bien portante et ainsi prévenir les troubles à l'instauration du nouveau traitement.

Est-il possible faire des régions tests pour le médicament avant de l'autoriser dans toute la France ? Cela permettrait d'évaluer le changement de formule sur un grand nombre de personne, dans les conditions habituelles mais maitrisable par les autorités de santé.

#### Améliorer l'information et la communication

Les récentes « crises » avec par exemple les prothèses mammaires de la marque PIP (2010), le Médiator<sup>®</sup> (2010) ou la pilule Diane 35<sup>®</sup> (2013) ont participé à entrainer une méfiance du système de santé de la part des patients.

Les médias, les magazines et les chroniques de santé qui se multiplient, peuvent être tentés de relayer des informations sans les vérifier pour « créer le buzz », nous l'avons vu à travers plusieurs exemples. Dans ce contexte l'agence du médicament cherche certainement à ne pas faire trop de bruit lors du changement de formule. (82–84)

Mais à l'heure du numérique et de l'information en continue, l'ANSM et le laboratoire ne devraient pas lésiner sur la communication et ses différents axes en touchant les trois acteurs principaux.

## Les professionnels de santé :

Expliquer clairement l'origine du changement, le changement en lui-même, pourquoi les excipients sont plus efficaces et leurs rôles dans la formulation pour que le professionnel ait une base de connaissance solide pour comprendre la situation et répondre aux attentes du patient.

Insister sur les bilans à faire et les marqueurs à suivre en s'appuyant sur des études de bioéquivalence approfondies.

Utiliser les moyens du XXI<sup>e</sup> siècle, en se servant par exemple, des logiciels de délivrance, lorsque le pharmacien scanne le conditionnement du nouveau Levothyrox<sup>®</sup> une alerte apparaît rappelant la conduite à tenir lors du changement de formule.

## Les patients :

Prévenir et informer les associations de patients qui peuvent à leur tour relayer l'information pour préparer les patients au changement de formule.

Utiliser le conditionnement pour alerter le patient à l'image de l'écriteau retrouvé pendant un an sur les nouvelles boîtes de L-Thyroxin en Belgique. Ce qui toucherait tous les patients et aurait pour effet d'engager une discussion avec le pharmacien ou le médecin.

Utiliser de nouveaux moyens de communication comme de courtes vidéos explicatives qui préciseraient les raisons et les points importants du changement de formule.

### Les Médias :

Communiquer en amont sur le changement par l'intermédiaire des médias de masses et des médias spécialisés en santé.

Créer un comité « anti-fake news », qui permettrait d'éclaircir le vrai du faux sur les sujets de santé en se basant sur des publications et des recherches approfondies. C'est d'ailleurs un des cheval de bataille de madame Agnès Buzyn, Ministre de la santé, qui déclare le 24 janvier 2018 aux vœux du Ministère de la santé et de la solidarité : « La bataille contre les « fake news » est essentielle ». (85)

## Se prémunir des risques

Mis à part L-thyroxine SERB<sup>®</sup> qui est en priorité réservé aux enfants et aux patients ne pouvant pas déglutir et Euthyral<sup>®</sup> qui ne permet pas un ajustement optimal de la dose journalière d'hormones thyroïdiennes, l'absence de véritable alternative au Levothyrox<sup>®</sup> nouvelle formule a contribué à alimenter la « crise ».

L'ANSM devrait demander au laboratoire de garder une quantité suffisante d'ancienne formule lors du changement de formule d'un médicament à marge thérapeutique étroite pour se prémunir d'un éventuel problème, plutôt que d'importer dans l'urgence des boites d'Allemagne.

## Recentrer sur le patient

Lors du changement de formule les personnes les plus lésés sont les patients. À l'heure de l'éducation thérapeutique et du bilan de médication, le patient est remis au centre et aux commandes de sa santé.

La prise en charge à l'officine du patient souffrant de trouble de la thyroïde doit être renforcée par un accompagnement plus personnalisé en particulier lors de l'instauration du traitement ou du passage d'un médicament à un autre. Par une mention du médecin « instauration de traitement » ou par un questionnement simple, le pharmacien doit détecter ces patients et renforcer leur accompagnement par une écoute et des conseils associés.

Faire une déclaration de pharmacovigilance avec le patient permet de le considérer en tant que personne souffrante d'effets indésirables à la recherche d'une réponse.

## Mieux former et rajouter des missions au pharmacien

Nous ne sommes pas formés à l'université pour décrypter une alerte sanitaire, pour gérer un afflux de patients mécontents, ni sur les procédures en cas de retrait de lot ou de dotations de médicaments d'un autre pays. Or ce sont des problématiques qui sont difficiles à appréhender à l'officine. Former le pharmacien à la gestion de crise parait essentiel pour diminuer son impact sur le patient.

Aujourd'hui le pharmacien peut prolonger certaines ordonnance et vaccine contre la grippe, demain il pourra peut-être délivrer certains médicaments sur ordonnance. Ce sont de nouvelles missions qui s'ancrent dans une problématique de déserts médicaux et de prise en charge du patient. Concernant le changement de formule, le pharmacien en accord avec le médecin traitant aurait pu être temporairement autorisé de prescrire un dosage de TSH au patient ayant des effets indésirables, ce qui aurait permis :

- un gain de temps pour la prise en charge du patient ;
- alimenter la déclaration de pharmacovigilance ;
- donner de la considération au patient.

Ces missions s'inscrivent dans l'accompagnement du patient dans son parcours de soins.

## **Conclusion**

La nouvelle formule de Levothyrox<sup>®</sup> est un médicament plus efficace d'un point de vue de sa galénique et de sa conservation vis-à-vis de l'ancienne formule.

En mars 2017 le changement de formulation a provoqué l'apparition de dérèglements et donc d'effets indésirables entrainant des déclarations de pharmacovigilance. En effet sur un nombre de patients traité par la nouvelle formule estimé à 2,6 millions, les CRPV ont recensé 31 411 signalements soit 1,43 % des patients exposés. Ces dérèglements sont prévisibles et auraient dû être prévenus par une étude de bioéquivalence plus spécifique avec une meilleure communication de la part des autorités de santé et du laboratoire Merck.

La colère des patients se présentant comme des « *cobayes* », attisée par les réseaux sociaux et les médias qui relayent certaines fausses informations, s'inscrit dans un sentiment de défiance des autorités de santé et des laboratoires pharmaceutiques entrainant plus de 700 000 patients à se détourner de Levothyrox<sup>®</sup>. Mais elle permet la mise en lumière des erreurs commises par les différents acteurs, jusqu'à la remise en question de la prise en charge des troubles thyroïdiens en France.

La « crise » de Levothyrox<sup>®</sup> doit faire prendre conscience que le patient est acteur de sa santé, en lui expliquant pourquoi le médicament est plus efficace, et en lui donnant tous les outils nécessaire au bon déroulement lors du passage à la nouvelle formule.

Le pharmacien, professionnel de santé de proximité, doit affirmer son rôle de spécialiste du médicament en ayant les informations utiles pour l'accompagnement du patient lors d'un tel changement. De mon point de vue, c'est en étant irréprochable dans la prise en charge globale du patient et la gestion des crises que nous défendrons la place immuable du pharmacien d'officine dans la société.

# Références bibliographiques

- 1. ANSM. Etat des lieux de l'utilisation de la lévothyroxine en France. 2013 oct p. 16.
- 2. Moore, Dalley. Anatomie médicale. 2éme édition. de boeck; 2010. 1209 p.
- 3. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. VANDER Les mécanismes du fonctionnement de l'organisme. 6e édition. Maloine; 2013. 766 p.
- 4. Rahfani DB. LA GLANDE THYROIDE. :31.
- 5. Racadot A. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes. Aspects biochimiques. Immuno-Anal Biol Spéc. 1 déc 1991;6(6):27-32.
- 6. Harbi D. Physiologie de la Thyroïde. [Internet]. Disponible sur: https://docplayer.fr/21555668-Physiologie-de-la-thyroide-dr-harbi.html
- 7. Brouet C. Les pathologies thyroïdiennes : enquêtes sur le ressenti des patients.
- 8. MediResource. Hypothyroïdie causes, symptômes, diagnostic, traitements et prévention. [Internet]. Santecheznous. Disponible sur: https://santecheznous.com/condition/getcondition/hypothyroidie
- 9. Hypothyroïdie de l'adulte Diagnostic VIDAL Evidal [Internet]. [cité 3 avr 2018]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/recos/details/1482/hypothyroidie\_de\_l\_adulte/diagnostic
- 10. Pr Duron. Endocrinologie [Internet]. 2006 nov 15; Médecine Sorbonne Université. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/endocrino.pdf
- 11. THYROZOL 10 mg cp pellic VIDAL Evidal [Internet]. [cité 29 mars 2018]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/thyrozol\_10\_mg\_cp\_pellic-92393-indications.html
- 12. Young J. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques: réussir les épreuves classantes nationales : conforme aux ECNi. 2016.
- 13. Maby-mottet V, Ollo D, Meyer P. Amiodarone et thyroïde. 14 nov 2012;
- 14. Université Paris 5. Valeurs bilogiques usuelles [Internet]. 2009. Disponible sur: http://www.cnci.univ-paris5.fr/pharmacie/Constantes biologiques adultes 2009.pdf
- 15. Biomnis. T4 libre- valeurs de référence [Internet]. Biomnis; 2013. Disponible sur: https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/T4\_LIBRE.pdf
- 16. Sapin R. Dosages de thyroxine (T4) et tri-iodothyronine (T3): techniques et place dans le bilan thyroïdien fonctionnel. Ann Biol Clin. 2003;61:10.
- 17. Laboureau-Soares Barbosa S, Boux de Casson F, Rohmer V. Exploration fonctionnelle de la glande thyroïde (en dehors de l'imagerie). :12.
- 18. O'Neil MJ, éditeur. The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 14th ed. Whitehouse Station, N.J: Merck; 2006. 1 p.

- 19. Kirkiacharian S. Guide de chimie médicinale et médicaments: conception, structure, synthèse, pharmacochimie, mode d'action et activité des médicaments. Paris: Éd. Tec & Doc; 2010. 869 p.
- 20. La ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, Le ministre des finances et des comptes publics. Arrêté du 28 novembre 2014 portant approbation de l'avenant no 8 à l'accord national relatif à la fixation d'objectifs de délivrance de spécialités génériques. [Internet]. Sect. 38 sur 128, AFSS1420398A nov 28, 2014. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5300/document/avenant-8-accordgeneriques\_journal-officiel.pdf
- 21. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit LEVOTHYROX 100 microgrammes, comprimé sécable Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68416845&typedoc=R#RcpEffetsIndesi rables
- 22. Williamson EM, Driver S, Baxter K, éditeurs. Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines, dietary supplements and nutraceuticals with conventional medicines. [. London; Chicago: Pharmaceutical Press; 2009. 423 p.
- 23. Baxter K, Preston CL, éditeurs. Stockley's drug interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management. 10. ed. London: Pharmaceutical Press; 2013. 1672 p.
- 24. Haro Brunet E. Levothyrox: le ton monte avec une association de patients 31/08/2017 Actu-Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. Disponible sur: https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/levothyrox-le-ton-monte-avec-une-association-de-patients.html
- 25. Biogaran. Résumé des caractéristiques du produit LEVOTHYROXINE BIOGARAN 100 microgrammes, comprimé sécable Base de données publique des médicaments [Internet]. base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr. 2018. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66941495&typedoc=R
- 26. Lefort L. Levothyrox et lévothyroxine: le président de Biogaran partage son expérience [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. 2017. Disponible sur: https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/levothyrox-et-levothyroxine-le-president-de-biogaran-partage-son-experience.html
- 27. Serb. Résumé des caractéristiques du produit L-THYROXINE SERB 150 microgrammes/ml, solution buvable en gouttes Base de données publique des médicaments [Internet]. base-données-publique.medicaments.gouv.fr. 2018. Disponible sur: http://base-données-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65532702&typedoc=R
- 28. Serb. Résumé des caractéristiques du produit L-THYROXINE SERB, solution injectable Base de données publique des médicaments [Internet]. base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr. 2018. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61333521&typedoc=R
- 29. Serb. L-Thyroxine Injectable [Internet]. Serb. Disponible sur: https://serb.eu/products/l-thyroxine-02mg/
- 30. Merck. Résumé des caractéristiques du produit EUTHYRAL, comprimé sécable Base de données publique des médicaments [Internet]. base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr. 2018.

- Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69081937&typedoc=R
- 31. Polard-Riou E, Oger PE, Faleur-Bekkali M. Lévothyrox® MERCK Lévothyroxine BIOGARAN® Lévothyroxine RATIOPHARM®. p. 18.
- 32. CRPV Rennes. Enquête officielle de pharmacovigilance, rapport du 10/10/2017. 2017 oct p. 67. Report No.: 1.
- 33. Médicaments pour la thyroïde : des crises sanitaires avant celle de la France [Internet]. Sciences et Avenir. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/medicaments-pour-la-thyroide-descrises-sanitaires-avant-celle-de-la-france 116805
- 34. Imschoot J. L-Thyroxine Christiaens (lévothyroxine sodique): mise à jour de la production [Internet]. 2014. Disponible sur: https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/downloads/L-Thyroxine% 20HCP% 20FR% 20pharmaciens% 20hosp.pdf
- 35. ANSM. Contrôle de la nouvelle formule du levothyrox commercialisée à partir de mars 2017. 2017 sept p. 4. Report No.: Note de synthèse 17-A-0333.
- 36. Notice [Internet]. Disponible sur: https://bases-brevets.inpi.fr/fr/document/EP1077681.html
- 37. PAREXEL International GmbH. Bioequivalence trial of new levothyroxine formulation versus old formulation. 2014 déc p. 1628.
- 38. Vidal 2018 le dictionnaire. VIDAL; 2018. 3932 p.
- 39. pharma I. Merck Serono investit 80 M€ en Chine. industriepharma.fr [Internet]. 25 nov 2013; Disponible sur: /merck-serono-investit-80-m-en-chine,48201
- 40. assurance maladie. Intolérance au lactose: définition et symptômes [Internet]. ameli.fr. 2017. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/intolerance-lactose/definition-symptomes
- 41. Rong Q, ChengYu H, HuiZhang D, Guo Z, Ling L, Sheng Y. Milk Consumption and Lactose Intolerance in Adults. Biomed Env Sci. :6.
- 42. Pierre-Lecocq karine. Intolérance au lactose : conférence de consensus par l'Institut national de la santé américain [Internet]. CERIN. Disponible sur: https://www.cerin.org/rapports/intolerance-au-lactose-conference-de-consensus-par-linstitut-national-de-la-sante-americain/
- 43. DFE Pharma | DFE Pharma [Internet]. Disponible sur: https://www.dfepharma.com/
- 44. Excipients for Drug Formulation [Internet]. BASF. Disponible sur: https://pharmaceutical.basf.com/en/Drug-Formulation.html
- 45. Gorius A. Levothyrox, la crise sanitaire qui ne dit pas son nom. Les Jours [Internet]. Les Jours. 7 mars 2018; Disponible sur: https://lesjours.fr/obsessions/levothyrox/ep1-levothyrox/
- 46. ANSM. Droit de réponse de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) suite à la parution sur le site Internet Lesjours.fr de l'article intitulé « Levothyrox : conflit d'intérêts entre Merck et l'Agence du médicament ». [Internet]. 2018. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm\_site/storage/original/application/022b28ae5887322c3fd3afe949f88 b3b.pdf
- 47. AFSSAPS. Commission nationale de Pharmacovigilance. 2012 mars p. 21.

- 48. CRPV Rennes. Enquête officielle de pharmacovigilance, rapport du 04/07/2018. 2018 juill p. 32. Report No.: 3.
- 49. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit L-THYROXIN HENNING 100 microgrammes, comprimé sécable [Internet]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62127264&typedoc=R
- 50. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit THYROFIX 100 microgrammes, comprimé [Internet]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64635603&typedoc=R
- 51. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit TCAPS 100 microgrammes, capsule molle [Internet]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69288373&typedoc=R
- 52. ANSM. ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/searchengine/general\_search?SearchText=levothyrox&ok=Valider
- 53. Thibert cécile. L'affaire du Levothyrox en 10 dates clés. Le Figaro. 18 déc 2017; Disponible sur: http://sante.lefigaro.fr/article/l-affaire-du-levothyrox-en-10-dates-cles/
- 54. Navarro A. Lévothyrox: le Conseil d'Etat dit non à la prolongation de l'ancienne formule 27/07/2018 Actu Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. 2018. Disponible sur: https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/levothyrox-le-conseil-d-etat-dit-non-a-la-prolongation-de-l-ancienne-formule.html
- 55. Bonte M. Bientôt un passeport européen pour le Lévothyrox nouvelle formule [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien. 2018. Disponible sur: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2018/07/27/bientot-unpasseport-europeen-pour-le-levothyrox-nouvelle-formule\_273570
- 56. Base de données publique des médicaments. Fiche info LEVOTHYROX 100 microgrammes, comprimé sécable Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: http://base-données-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68416845
- 57. CRPV Toulouse. Enquête officielle de pharmacovigilance étendue aux nouvelles spécialités, rapport du 06/07/2018. 2018 juill p. 44.
- 58. NEUROtiker. Deutsch: Struktur von Lactose [Internet]. 2007. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lactose Haworth.svg
- 59. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC, American Pharmacists Association, éditeurs. Handbook of pharmaceutical excipients: edited by Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Siân C. Owen. 5th ed. London; Greyslake, IL: Washington, DC: Pharmaceutical Press; American Pharmacists Association; 2006. 918 p.
- 60. Edgar181. chemical structure of mannitol [Internet]. 2007. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mannitol\_structure.png?uselang=fr
- 61. Ohrem HL, Schornick E, Kalivoda A, Ognibene R. Why is mannitol becoming more and more popular as a pharmaceutical excipient in solid dosage forms? Pharm Dev Technol. 5 juin 2014;19(3):257.

- 62. ANSM. Acide citrique et mannitol [Internet]. 2017 sept p. 5. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm\_site/storage/original/application/7751ed2213d09387c6dbe72d6568 2ce0.pdf
- 63. NEUROtiker. Deutsch: Struktur von Zitronensäure [Internet]. 2007. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Zitronens%C3%A4ure\_-\_Citric\_acid.svg
- 64. 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. 2017;33(2):169-74.
- 65. Dupagne. Nouveau LEVOTHYROX: vraiment bioéquivalent? [Internet]. Atoute.org. 2017. Disponible sur: http://www.atoute.org/n/article359.html
- 66. CRPV Rennes. Enquête officielle de pharmacovigilance, rapport du 25/01/2018. 2018 janv p. 57. Report No.: 2.
- 67. Touraine M. Marisol TOURAINE ouvre le site signalement-sante.gouv.fr, pour que chaque Français puisse signaler facilement, à tout moment, un événement sanitaire indésirable [Internet]. 2017. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/17\_03\_13\_-cp\_ouverture\_portail\_des\_signalements.pdf
- 68. Faasse K, Cundy T, Petrie KJ. Thyroxine: anatomy of a health scare. BMJ. 29 déc 2009;339:b5613.
- 69. Le Guellec A. Levothyrox : mis en cause par Anny Duperey, le laboratoire Merck réplique. LCI [Internet]. 5 déc 2017; Disponible sur: https://www.lci.fr/sante/levothyrox-mis-en-cause-par-anny-duperey-sur-lci-le-labo-merck-replique-2072576.html
- 70. Saravanan P, Chau W-F, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological wellbeing in patients on « adequate » doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. Clin Endocrinol (Oxf). nov 2002;57(5):577-85.
- 71. Albengres E. Définition de nocebo [Internet]. Encyclopædia Universalis. Disponible sur: https://www.universalis.fr/dictionnaire/nocebo/
- 72. Ugolini S. Levothyrox : des métaux responsables des effets secondaires ? [Internet]. RTL.fr. 2018 [cité 13 juill 2018]. Disponible sur: https://www.rtl.fr/actu/bien-etre/levothyrox-des-metaux-dans-la-nouvelle-formule-responsables-des-effets-secondaires-7793244782
- 73. Duperray F, ANSM. Recherche de dextrothyroxine dans les spécialités LEVOTHYROX et EUTHYROX, comprimés sécables. 5 juill 2018;(Note de synthèse 18-A-0389):4.
- 74. VIDEO. Levothyrox: la nouvelle formule est une « aberration pharmacologique », selon un ancien chercheur du laboratoire Merck [Internet]. Franceinfo. 2018. 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
- 75. Hamonet C. Une nouvelle piste pour expliquer les effets indésirables du Levothyrox [Internet]. The Conversation. Disponible sur: http://theconversation.com/une-nouvelle-piste-pour-expliquer-les-effets-indesirables-du-levothyrox-88140
- 76. pubfac. Grande pétition Levothyrox [Internet]. Disponible sur: https://petitions.santenatureinnovation.com/levothyrox-rendez-ancienne-formule/

- 77. Levothyrox : le tribunal de Toulouse condamne Merck à délivrer l'ancienne formule [Internet]. leparisien.fr. 2017. Disponible sur: http://www.leparisien.fr/societe/levothyrox-le-tribunal-detoulouse-condamne-merck-a-delivrer-l-ancienne-formule-14-11-2017-7391652.php
- 78. Ordre National des Pharmaciens [Internet]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/
- 79. Brito JP, Morris JC, Montori VM. Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours. BMJ. 27 août 2013;347:f4706.
- 80. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. N Engl J Med. 29 2017;376(26):2534-44.
- 81. OMS. Pharmacovigilance: assurer la sécurité d'emploi des médicaments Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments, No. 09 octobre 2004 [Internet]. Disponible sur: http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js6165f/
- 82. SudOuest, AFP. Retrait de prothèses mammaires pour 30 000 femmes : « Une crise sanitaire, liée à une escroquerie » [Internet]. SudOuest.fr. Disponible sur: https://www.sudouest.fr/2011/12/20/retrait-de-protheses-mammaires-pour-30-000-femmes-une-crise-sanitaire-liee-a-une-escroquerie-586440-4696.php
- 83. Jouan A. Sept décès en France liés à la pilule Diane 35 [Internet]. 2013. Disponible sur: http://sante.lefigaro.fr/actualite/2013/01/26/19758-sept-deces-france-lies-pilule-diane-35
- 84. Pouchard A. Affaire du Mediator : le point si vous avez raté un épisode. 12 déc 2012 [cité 8 nov 2018]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sante/article/2012/12/12/affaire-du-mediator-le-point-si-vous-avez-rate-un-episode\_1804954\_1651302.html
- 85. MUTIN A-L. Agnès Buzyn en guerre contre les « fake news » médicales [Internet]. ANEMF.org, le site officiel des étudiants en médecine. 2018 [cité 16 nov 2018]. Disponible sur: https://www.anemf.org/blog/2018/01/27/agnes-buzyn-en-guerre-contre-les-fake-news-medicales/
- 86. Merck. Notice patient LEVOTHYROX 100 microgrammes, comprimé sécable Base de données publique des médicaments [Internet]. http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr. 2018. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68416845&typedoc=N
- 87. ANSM. Thesaurus des interactions medicamenteuses. 2016;234.
- 88. Heinderyckx. Dosage modifié pour la L-thyroxine, des milliers de Belges concernés [Internet]. RTBF Info. 2014. Disponible sur: https://www.rtbf.be/info/societe/detail\_dosage-modifie-pour-la-l-thyroxine-des-milliers-de-belges-concernes?id=8678187

# **Annexes**

Annexe 1. Tableau des interactions avec la glande thyroïde ou les hormones thyroïdiennes	94
Annexe 2. Tableau regroupant les excipients des différentes formes à base de lévothyroxine sodique	jue
	. 97
Annexe 3. Article de la Radio-Télévision Belge de la communauté Française concernant le	
changement de formule de L-thyroxine	98

# Annexe 1. Tableau des interactions avec la glande thyroïde ou les hormones thyroïdiennes

Tableau VII : Tableau des interactions avec la glande thyroïde ou les hormones thyroïdiennes réalisé à l'aide du Stockley drug interaction (21,23,86,87)

Classe médicamenteuse ou Principe actif	Mécanisme	Complément d'information	Notice	RCP	Thesaurus
Interféron alpha	Associé au développement des anticorps antithyroïdiens				
Antagonistes Dopaminergiques	Augmente la sécrétion de TSH				
Fluorouracil	de 1511				
Mitotane		Utilisé dans la prise en charge des carcinomes surrénaliens			
Opioïdes (héroïne, méthadone)	Augmente la TBG				
Tamoxiféne					
Carbamazépine			X	X	X
Phénytoïne			X	X	X
Inhibiteur de protéases boosté par Ritonavir	Augmente le métabolisme des hormones thyroïdiennes		X	X	X
Rifabutine			X	X	X
Rifampicine			X	X	X
AINS (Phénylbutazone, acide acétyle salicylique)	Déplace les hormones thyroïdiennes de leurs sites de liaison	Aux doses > 2g / j pour l'acide acétyle salicylique			
Furosémide	sites de haison	Aux doses > 80 mg en intraveineuse			
Heparine					

Inhibiteur des					
Tyrosine Kinase	Déséquilibre du traitement par		X	X	X
Orlistat	lévothyroxine		X	X	X
Amiodarone	Effets complexes avec hyper ou hypothyroïdisme	Due tout d'abord à une forte concentration en iode dans l'amiodarone.  L'amiodarone et ses métabolites ont également un effet cytotoxique sur la glande thyroïde, et modifie le taux sérique en hormones thyroïdiennes			
Chloroquine et Proguanil	Hypothyroïdie clinique chez les patients traités par lévothyroxine		X	X	X
Lithium	Réduction de la sécrétion d'hormone thyroïdienne				
Dopamine		Aux doses ≥ 1µg/kg par min			
Bromocriptine et agoniste dopaminergique	Réduction de la sécrétion de TSH				
Analogue de la somatostatine (ocréotide)					
Mercaptopurine		Interfère avec la liaison organique de l'iode			
Produits de contraste iodés	Réduction de la synthèse et de la				
Nitroprussiate de sodium	sécrétion d'hormone thyroïdienne				
Sulfamides					
Tolbutamide					
Stéroïde anabolisant	Réduction de la TBG				
Asparaginase		-Utilisé dans les leucémies aiguës lymphoblastiques,			

		-lymphomes malins non hodgkiniens			
Acide nicotinique (vitamine B3)					
Œstrogènes		Prouvé pour les traitements hormonaux substitutifs, possible pour les contraceptifs	X	X	X
Glucocorticoïdes	Réduction de la TBG et de la sécrétion de TSH	Auparavant utilisé dans les thyroïdites subaiguës symptomatiques			
Chélateurs de l'acide biliaire			X	X	X
Carbonate de calcium			X	X	X
Picolinate de Chrome	Réduit la				
Cimetidine	biodisponibilié de la lévothyroxine	Absent chez ranitidine et famotidine			
Fer			X	X	X
Lanthane					
Sevelamer			X	X	X
Antiacides			X	X	X
Interleukin-2	Thyroïdites	Survient de façon transitoire chez environ 20% des patients			

# Annexe 2. Tableau regroupant les excipients des différentes formes à base de lévothyroxine sodique

Tableau VIII : Tableau regroupant les excipients des différentes formes à base de lévothyroxine sodique (59)

Excipient	Effet notoire	Propriétés
Acide citrique Anhydre		Acidifiant, antioxydant, agent tampon, exhausteur de goût.
Alcool éthylique 95% v/v	X	Conservateur antimicrobien, solvant
Amidon de Maïs		Liant, Diluant et délitant
Amidon de Maïs pré-gélatinisé		Liant, Diluant, délitant et autolubrifiant utilisé dans les compressions à sec ou les processus de compression direct.
Cellulose microcristalline		Liant, diluant
Croscarmellose sodique		Délitant
EPPI		Solvant
Gélatine		Agent de revêtement, liant
Huile de Ricin hydrogénée polyoxyéthylénée	X	(Emollient) solvant
Hydroxyde de Sodium		Agent alcalinisant, agent tampon
Hypromellose		Liant, agent de rêvetement
Lactose monohydraté	X	Diluant
Magnésium stéarate		Lubrifiant
Mannitol		Diluant, pas hygroscopique
Propyleneglycol		Conservateur antimicrobien, solvant
Silice colloïdale anhydre		Lubrifiant
Thiosulfate de sodium		Antioxydant

# Annexe 3. Article de la Radio-Télévision Belge de la communauté Française concernant le changement de formule de L-thyroxine

La L-thyroxine est un médicament que plus de 500 000 belges connaissent bien: ils en prennent un comprimé tous les jours, à vie, pour pallier le manque d'hormones thyroïdiennes. Mais au premier janvier, la formule de ce médicament change. Des centaines de milliers de patients vont donc devoir adapter leur traitement.

Le rituel est le même chaque matin pour ces patients: un comprimé à jeûn, avec peu d'eau. La L-thyroxine remplace la thyroïde qu'on a enlevé ou qui dysfonctionne. Et le dosage de ce médicament est très délicat.

Dès le 1er janvier, il va cependant falloir s'organiser: les boîtes existantes ne seront plus commercialisées, car la formule du médicament a été modifiée.

Les nouveaux médicaments sont déjà en fabrication dans une firme pharmaceutique de Molenbeek-Saint-Jean. Cette amélioration a été rendue nécessaire 20 ans après la conception du produit. "C'est un processus qui est très sophistiqué", explique le docteur Johan Imschoot, directeur médical de l'entreprise. "Il y a toujours de nouvelles méthodes qui se développent". La substance active reste la même, mais les composants qui l'entourent pour former le comprimé sont différents.

## Meilleure absorption et modification des doses

Les études cliniques montrent que ce changement modifie l'absorption du médicament. "On a vu que l'absorption de la nouvelle formule est supérieure à l'absorption de l'ancienne formule, donc cela peut avoir un effet sur la posologie que le patient doit prendre", ajoute Johan Imschoot.

Les pharmaciens et les médecins ont été prévenus. Pour les spécialistes, l'amélioration du médicament est une bonne chose, mais elle ne va pas sans conséquences pour les patients. "Le pharmacien va déjà expliquer qu'il y a eu une modification et qu'ils doivent adapter leurs doses en fonctions de symptômes qu'ils pourraient avoir", explique Jean-Claude Daubresse, endocrinologue diabétologue à l'Hôpital Marie-Curie. "Les symptômes peuvent être des palpitations, une hypernervosité, parce qu'ils pourraient être en hyperthyroïdie. La firme a expérimenté cela, mais ce sont des cas très rares. Par contre il faudra souvent réduire la dose".

## Examens nécessaires pour certains

Mais pour adapter le dosage, près de 7 patients sur 10 devront faire une analyse de sang huit semaines après la prise du nouveau médicament. L'impact financier sur l'INAMI pourrait être important. Pour chaque analyse d'hormones thyroïdales, cet organisme rembourse la totalité du coût, c'est-à-dire environ 22 euros. L'INAMI rembourse également entre 18 et 24 euros la visite chez le médecin, selon qu'il soit généraliste ou spécialiste.

Au total, la facture s'élève donc à 40 voir 46 euros, à multiplier par des centaines de milliers de patients. Difficile pourtant d'évaluer précisément l'impact sur la sécurité sociale, puisqu'en temps normal certains patients sont déjà suivis plusieurs fois par an. "Les patients qui ont simplement cette pathologie ne sont vus qu'une fois par an, et on leur prescrit souvent plusieurs boîtes", fait cependant remarquer Jean-Claude Daubresse. « Donc la plupart vont arriver de mois en mois et peut-être que dans un an un an demi on n'en parlera cependant plus »..(88)

# **Serment De Galien**

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté 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, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

## Changement de formule de Levothyrox : Etats des lieux, impacts et rôle du pharmacien

Levothyrox® est une spécialité contenant de la lévothyroxine sodique autorisée depuis plus de 30 ans en France. Cette spécialité est tous les jours utilisée par plus de 2,2 millions de Français.

Afin de garantir une stabilité plus importante de la teneur en substance active tout le long de la durée de conservation du médicament, le laboratoire Merck a réalisé une modification de la formule de Levothyrox®. Le lactose a été remplacé par du mannitol et de l'acide citrique.

En mars 2017, la nouvelle formule a été mise à disposition en France, elle a provoqué des dérèglements chez certains patients.

La colère des patients se présentant comme des « cobayes », attisée par les réseaux sociaux et les médias qui relayent certaines fausses informations, s'inscrit dans un sentiment de défiance des autorités de santé et des laboratoires pharmaceutiques, mais permet la mise en lumière des erreurs commises par les différents acteurs.

L'objectif de ce travail est de comprendre les raisons qui ont motivé le changement de formule de Levothyrox®, pourquoi cette « crise » a pris une telle ampleur, comment elle aurait pu être évitée, et rappeler les rôles essentiels du pharmacien dans ce genre de situation.

Mots-clés: Levothyrox, lévothyroxine, lactose, mannitol, acide citrique, nouvelle formule, pharmacovigilance, hypothyroïdie

# Levothyrox's formula change: situational awareness, impacts and role of the pharmacist

Levothyrox® is a specialty containing levothyroxine sodium, which has been approved for over 30 years in France. This specialty is used every day by more than 2.2 million French people.

In order to ensure greater stability of the active substance throughout the shelf life of the drug, the Merck laboratory has made a modification of the Levothyrox® formula. Lactose has been replaced by mannitol and citric acid.

In March 2017, the new formula was made available in France, it caused disruption in some patients.

The anger of patients posing as "guinea pigs", fueled by social networks and the media that relay some false information, is part of a feeling of defiance of health authorities and pharmaceutical companies, but allows the highlighting of mistakes made by different actors.

The purpose of this work is to understand the reasons that motivated the Levothyrox® formula change, why this "crisis" has grown to such an extent, how it could have been avoided, and to recall the pharmacist's essential roles in this genre situation.

Keywords: Levothryox, levothyroxine, lactose, mannitol, citric acid, new formula, pharmacovigilance, hypothyroidism