

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 5 juin 2019
Par Me Marine PETIT**

**Effet nocebo et
nouvelle formulation du Levothyrox® :
À propos d'une étude en pharmacie d'officine**

Membres du jury :

Président : Monsieur Thierry DINE, Professeur des Universités en Pharmacie Clinique – Université de Lille
Praticien Hospitalier, CH Loos-Haubourdin

Directeur de thèse : Monsieur Damien LANNOY, Maître de Conférences des Universités de pharmacie galénique – Université de Lille,
Praticien Hospitalier, CHRU Lille

Membres extérieurs : Monsieur François DELECOURT, Praticien Hospitalier,
Chef de service, Endocrinologue, GHICL

Madame Hélène CANAR, Docteur en Pharmacie,
Tourcoing



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie

M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules

M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur Thierry Dine, Professeur et Praticien hospitalier,

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse, et pour l'attention portée à mon travail.

A Monsieur François Delecourt, Praticien hospitalier et Chef de service,

Merci de m'avoir fait l'honneur de juger mon travail, et d'apporter votre avis en tant que médecin sur le sujet.

A Madame Hélène Canar, Docteur en pharmacie,

Merci de m'avoir soutenue dans le choix de ce sujet et encouragée toutes ces années, ta gentillesse et ta bienveillance m'ont énormément apporté, c'est un honneur pour moi que tu sois présente et que tu juges mon travail.

A Monsieur Damien Lannoy, Maître de conférences et Praticien hospitalier,

Merci d'avoir accepté de m'encadrer sur ce sujet, pour votre grande disponibilité et votre regard tout aussi critique que bienveillant sur le travail fourni,
Merci pour les multiples relectures et conseils, vous avez su m'encourager et me guider, je vous en suis particulièrement reconnaissante.

A Madame et Monsieur Guisez, Madame Mascaux, Monsieur Pittavino, Madame Lebeau, Madame Thorez et Madame Drobinski, Docteurs en pharmacie,

Merci de m'avoir fait confiance et d'avoir accepté de distribuer les questionnaires de mon étude, veuillez recevoir toute ma gratitude pour votre participation dans la réalisation de ce projet.

A mes parents,

Merci, pour votre amour inconditionnel et vos encouragements, mais aussi merci de m'avoir supportée ! C'est grâce à votre soutien et tout ce que vous m'avez donné que j'en suis là, aujourd'hui.

A mes amis,

Shirley et Rachel, pour votre amitié précieuse et votre soutien constant, merci pour vos encouragements et plus, lorsque nécessaire.

Lina et Pierre-Antoine, pour votre amitié sans failles, amis pharmaciens mais aussi bien plus, merci pour votre présence et votre soutien constant.

A tous mes amis de fac, pour avoir partagé avec moi ces années inoubliables, entre révisions interminables et parties de belote.

Table des matières

Liste des abréviations	13
Liste des figures	14
Liste des tableaux	15
Introduction.....	16
I. Levothyrox® : changement de formule et bioéquivalence des différentes spécialités	18
1. Levothyrox®	18
1.1 Rappels sur les hormones thyroïdiennes et l'hypothyroïdie	18
1.2 Lévothyroxine et spécialités	20
1.2.1 Pharmacocinétique et Pharmacodynamie	20
1.2.2 Interprétation des valeurs de la TSH	20
1.2.3 Indication et posologie (25).....	21
1.2.4 Facteurs influençant le taux de T4 et TSH :.....	22
1.3 Conseils au pharmacien d'officine.....	25
2. La substitution entre deux spécialités à base de lévothyroxine	26
2.1 Génériques et bioéquivalence (37–39)	26
2.2 Cas de la bioéquivalence entre différentes spécialités à base de lévothyroxine et Levothyrox® AF/NF.....	28
2.3 Les spécialités à base de lévothyroxine et le changement de formule du Levothyrox®	30
2.4 Déclarations d'effets indésirables, enquêtes de pharmacovigilance et contrôles de qualité	33
3. La nouvelle formule du Levothyrox® et ses alternatives	36
3.1 La nouvelle formule, changement d'excipients (72,73)	36
3.2 Les alternatives à la nouvelle formule	37
3.3 Comparaison de formulation galénique des spécialités	38
3.4 Nouvelles spécialités et nouveaux dosages en 2019.....	39
4. Conclusion.....	41

II. L'effet nocebo	42
1. Définition	42
2. Mécanismes d'action	43
2.1 Mécanismes psychologiques	43
2.1.1 Conditionnement	43
2.1.2 Suggestions verbales et attentes du patient	43
2.2 Mécanismes neurobiologiques.....	44
2.2.1 La cholécystokinine (CCK) et les corticoïdes.....	44
2.2.2 Opioides et dopamine.....	45
3. Acteurs	46
3.1 Environnement.....	46
3.2 Information, par les professionnels de santé et par les médias.....	46
3.3 Pharmacologie sociale	47
3.4 Le patient	49
3.4.1 Douleurs et pathologies chroniques	49
3.4.2 Sexe	49
3.4.3 Personnalité : Les personnalités A et B selon Börtner :.....	49
3.4.4 L'anxiété et la qualité de vie	50
4. Mesurer la sensibilité individuelle à l'effet nocebo	52
4.1 Un questionnaire pour nocebo-sensible.....	52
4.2 Combinaison de questionnaires pour nocebo-sensible.....	52
5. Réduire l'effet nocebo et favoriser l'effet placebo : Conseils au pharmacien.....	54
6. Conclusion.....	56
III. Etude comparative : patients prenant une alternative au Levothyrox® nouvelle formule versus patients provenant de la population générale	57
1. Introduction	57
2. Objectif.....	57
3. Méthode.....	57

4. Résultats	59
5. Discussion	63
Conclusion.....	65
Bibliographie.....	66
Annexes.....	75

Liste des abréviations

AF	Ancienne Formule
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et produits de santé
ASC / AUC	Aire Sous la Courbe / Area Under the Curve
BEI	Bioéquivalence Individuelle
BEM	Bioéquivalence Moyenne
BHT	ButylHydroxyToluène
CCK	Cholécystokinine
CRPV	Centre Régional de PharmacoVigilance
DIT	DilodoTyrosine
EEN	Excipient à Effet Notoire
EI	Effet Indésirable
EMA	Agence Européenne du Médicament
EN	Effet Nocebo
FDA	Food and Drug Administration
GHQ	General Health Questionnaire
HAD	Hospital Anxiety and Depression scale
LT4	Thyroxine Libre
MIT	MonolodoTyrosine
NF	Nouvelle Formule
PA	Principe Actif
T3	Tri-iodothyronine
T4	Tétra-iodo-thyronine
TBG	Thyroxin Binding Globulin
TRH	Thyrotropin Releasing Hormone
TSH	TSH : Thyroid Stimulating Hormone ou Thyrotropin

Liste des figures

Figure 1 Régulation de la sécrétion de T3 et T4, Pharmacie clinique et thérapeutique, J Calop (SNC : Système Nerveux Central).....	19
Figure 2 Paramètres de bioéquivalence	27
Figure 3 Conditionnements secondaires de Levothyrox® AF et NF.....	32
Figure 4 Conditionnements secondaires d'alternatives au Levothyrox® NF.....	38
Figure 5 Conditionnement secondaire de TCaps®.....	40
Figure 6 Mécanismes de l'effet nocebo hyperalgique (92)	44
Figure 7 Boîte à moustaches des résultats du questionnaire 1 (Sensibilité à l'effet nocebo selon Mitsikostas)	60
Figure 8 Boîte à moustaches des résultats du questionnaire 2 (Type de personnalité selon Börtner).....	60
Figure 9 Boîte à moustaches des résultats du questionnaire 3 (anxiété-trait selon Spielberger).....	61

Liste des tableaux

Tableau 1 Excipients des différentes spécialités à base de levothyroxine et leurs rôles	38
Tableau 2 Moyenne \pm écart-type des résultats des 3 questionnaires	59
Tableau 3 Statistiques comparatives	62

Introduction

Depuis quelques années, tout ce que les consommateurs ingèrent est de plus en plus étudié et chaque composition est analysée. Les médicaments sont naturellement concernés, surtout depuis les premières alertes sanitaires médiatisées mettant en avant les effets indésirables rencontrés par les patients.

La pharmacovigilance a vu le nombre de cas d'effets indésirables déclarés augmenter constamment d'année en année. Le nombre total d'effets indésirables graves a presque doublé en France, de 2008 à 2016, en passant de 33 958 à 65 585. (1–4)

L'une des affaires les plus récentes est celle du Levothyrox® et de sa nouvelle formule (NF). Les ventes annuelles de spécialités à base de lévothyroxine, molécule active du Levothyrox®, sont passées d'environ 4 à 34 millions de boîtes entre 1990 et 2012. En 2013, la lévothyroxine sodique se situait au huitième rang des substances actives les plus vendues en ville (en quantité et en chiffre d'affaire) et le Levothyrox® était au premier rang des spécialités de médicaments à prescription médicale obligatoire. (5,6)

En 2017, environ 2,6 millions de personnes sont traitées par Levothyrox®, soit près de 3,8% de la population. (7)

Le pharmacien d'officine a été directement impacté par ce changement de formule. En effet, de récentes études ont montré que 90% des français faisaient confiance aux pharmaciens pour les informer sur les médicaments et 94% pour donner de bons conseils relatifs aux maladies graves. Les patients se sont donc tournés vers le pharmacien d'officine, en plus de leur médecin traitant, pour obtenir des réponses à leurs questions. (8–10)

En France, en mars 2017, la nouvelle formule du Levothyrox® est mise sur le marché. Entre juin et octobre 2017, la pharmacovigilance recense un pic de déclarations d'effets indésirables. (11) (Annexe 1)

Au fur et à mesure que les déclarations augmentaient de manière tout à fait inattendue, (jusqu'à 1200 par jour au lieu de 20 à 50 habituellement), nous nous sommes demandés si, au-delà des effets indésirables induits par un déséquilibre thyroïdien biologique, il n'y avait pas un autre facteur entrant en jeu.(12)

Nous nous sommes alors interrogés sur la présence d'un éventuel effet nocebo (EN). L'effet nocebo est la manifestation d'effets indésirables attribuables à des mécanismes

dits nocebo tels que les phénomènes à la fois neurobiologiques et psychologiques engendrés par l'attente d'effets négatifs et ce, malgré l'innocuité du produit ingéré, voire l'absence de toute administration de substance. (13)

Nous avons voulu, de manière originale, comparer la sensibilité à l'effet nocebo des patients actuellement sous une alternative au Levothyrox® NF à celle de la population non concernée.

Avant de présenter ce travail, nous détaillerons les spécificités de la lévothyroxine et fournirons quelques conseils aux pharmaciens d'officine délivrant une spécialité contenant de la lévothyroxine. Nous aborderons les questions de bioéquivalence soulevées avec les génériques en général et ceux du Levothyrox® en particulier puis nous rappellerons les différentes formulations de ces spécialités.

Ensuite nous introduirons la notion d'effet nocebo, au travers d'une revue non exhaustive de la littérature et présenterons les possibilités d'évaluation de sensibilité individuelle à l'effet nocebo.

Enfin, nous présenterons le travail original mené dans le cadre de cette thèse.

I. Levothyrox® : changement de formule et bioéquivalence des différentes spécialités

1. Levothyrox®

1.1 Rappels sur les hormones thyroïdiennes et l'hypothyroïdie

La thyroïde est une glande endocrine située dans la partie antérieure du cou. Elle est responsable de la synthèse, du stockage et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

Cette synthèse dépend de l'apport alimentaire en iode. L'iode, une fois absorbé et transporté jusqu'à la thyroïde, se lie aux groupements tyrosine de la thyroglobuline pour former les mono- et di-iodothyrosine (MIT et DIT) qui constituent la principale réserve en iode de l'organisme. Une molécule de MIT et une de DIT s'associent pour former la tri-iodothyronine (T3) et deux molécules de DIT s'associent pour former la tétra-iodo-thyronine ou thyroxine (T4).

La thyroïde sécrète alors ces deux hormones : la T3 et la T4. Elles sont majoritairement présentes dans la circulation sous forme liée à des protéines de transport (la principale étant la TBG : Thyroxin Binding Globulin). C'est leur forme libre qui pourra être captée par les cellules cibles.

La T3 est l'hormone la plus active biologiquement (3 à 5 fois plus que la T4). Ainsi, 80% de sa forme circulante résulte de la transformation enzymatique de la T4 en T3 par mono-déiodation périphérique de la T4.

L'équilibre hormonal thyroïdien est régulé par l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien. Lorsque les concentrations plasmatiques de T3 et T4 libres diminuent, l'hypothalamus sécrète la TRH (Thyrotropine Releasing Hormone) qui, à son tour, stimule la synthèse et sécrétion de TSH (Thyroid Stimulating Hormone ou Thyrotropine) par l'hypophyse. La TSH se lie à son récepteur sur la thyroïde et augmente ainsi la production et la libération de T3 et T4. Elles effectuent alors un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de TSH (et leur propre production). (14–16)

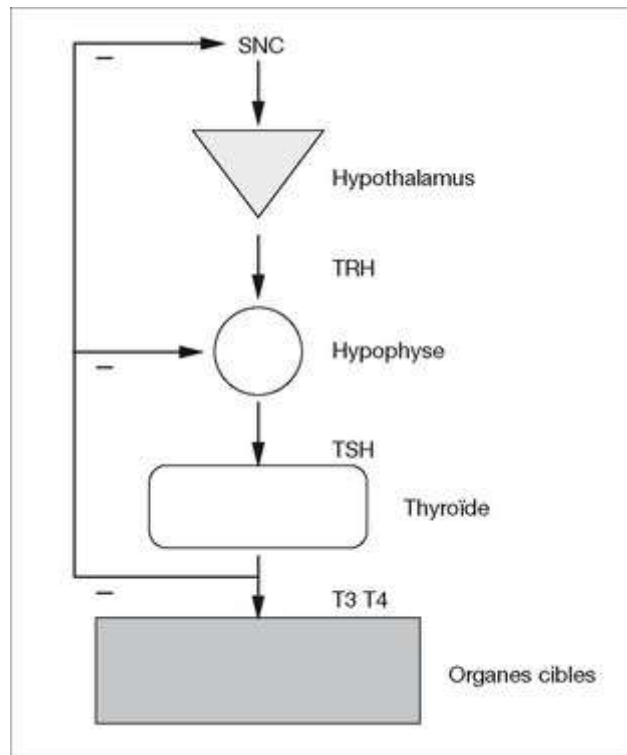


FIGURE 1 REGULATION DE LA SECRETION DE T3 ET T4, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE, J CALOP (SNC : SYSTEME NERVEUX CENTRAL)

En dehors de ce mécanisme de rétrocontrôle, la TSH est sécrétée selon un rythme circadien, avec un pic en première partie de la nuit (vers 2h) du matin et un creux en milieu d'après-midi. Les valeurs restent stables entre 8h et 18h, permettant un dosage de TSH en journée. (17)

Les hormones thyroïdiennes ont un impact sur toutes les cellules et régulent le métabolisme de l'organisme. Elles jouent un rôle primordial, à la fois dans la croissance et la maturation fœtales, par potentialisation de l'effet de l'hormone de croissance, et au niveau du développement du système nerveux central.

En ce qui concerne le métabolisme, elles augmentent la consommation d'oxygène de tous les tissus, ce qui résulte en une production importante de chaleur, une stimulation de la lipolyse, un effet hyperglycémiant et une diminution du LDL.

Au niveau cardiovasculaire, elles augmentent la fréquence, la contractilité, la vitesse de conduction et le débit cardiaque. De plus, elles diminuent les résistances vasculaires par relâchement des muscles lisses.

Ainsi une hyperthyroïdie provoquera tachycardie, insomnie, agitation, tremblements, céphalées, amaigrissement, élévation de la température, sueurs, diarrhée (en cas de surdosage aigu, les signes sont principalement cardiaques), et une hypothyroïdie : bradycardie, fatigue, apathie, gain de poids, frilosité, constipation. L'hypothyroïdie peut également provoquer un myxœdème, correspondant à une infiltration cutanéomuqueuse avec pâleur cireuse. (16,18–20)

L'hypothyroïdie est traitée par hormones thyroïdiennes de synthèse, en particulier la lévothyroxine. Elle est le plus commercialisée sous forme de comprimés sécables sous le nom de spécialité Levothyrox®.

1.2 Lévothyroxine et spécialités

1.2.1 Pharmacocinétique et Pharmacodynamie

L'absorption de la lévothyroxine est réalisée préférentiellement au niveau de l'intestin grêle proximal. La biodisponibilité orale varie de 30 à 70%, selon les conditions d'administration. La lévothyroxine est fortement liée aux protéines plasmatiques. La demi-vie est de 6 à 7 jours, ce qui permet d'avoir une concentration plasmatique stable dans le temps, même en cas d'oubli occasionnel. Les effets seront progressifs et ils ne seront visibles qu'après plusieurs jours de traitement. L'état d'équilibre n'est alors atteint que 4 à 6 semaines après l'instauration du traitement ou modification de posologie. L'excrétion des différents métabolites se fait par la bile, les fèces et par voie rénale.

1.2.2 Interprétation des valeurs de la TSH

La concentration sérique de TSH est le marqueur le plus sensible d'un trouble des fonctions thyroïdiennes. Une variation en hormones thyroïdiennes, bien que leur taux se situe encore dans les valeurs normales, entrainera une variation significative du taux de TSH.

Les valeurs de référence de la TSH sont comprises entre 0,4 et 4 mUI/L. Des études récentes ont conduit à une augmentation de cet intervalle en fonction de certains paramètres comme l'indice de masse corporelle, la présence d'anticorps antithyroperoxydase, et d'autres marqueurs de risque cardiovasculaire. Chez les sujets âgés de plus de 70 ans, les valeurs seuils sont comprises entre 4 et 6 mUI/L et

dans le cadre d'un traitement freinateur de la TSH, la valeur cible basse peut être inférieure à 0,4mUI/L. (21,22)

Une faible variation de dose de lévothyroxine est susceptible de faire varier le taux de T4 circulant et donc la TSH, exposant le patient à un risque de déséquilibre thyroïdien. Cela catégorise la lévothyroxine comme médicament à marge thérapeutique étroite.(23,24)

1.2.3 Indication et posologie (25)

Les spécialités à base de lévothyroxine sont prescrites en cas d'hypothyroïdies (insuffisance ou absence de glande thyroïdienne) ou dans les circonstances associées ou non à une hypothyroïdie où il est nécessaire de freiner la sécrétion de TSH.

La posologie moyenne est de 1,6 à 2,0 µg/kg/jour pour une hypothyroïdie clinique et de 0,8 à 1,0 µg/kg/jour pour une hypothyroïdie subclinique (c'est-à-dire sans signe clinique, aussi appelée fruste et pour laquelle l'intérêt du traitement reste à discuter (26)). Une adaptation précise est possible grâce aux dosages par paliers de 25 µg en 25 µg. Les comprimés étant sécables, une adaptation à 12,5 µg près est envisageable. De nouveaux dosages et nouvelles spécialités sont en cours de mise sur le marché, pour un ajustement plus précis de dose. Le traitement est généralement instauré de manière progressive à dose initiale de 25 ou 50 µg.

Pour les patients ayant des difficultés de déglutition, enfants ou personnes âgées, et ceux nécessitant une adaptation particulière de posologie, la lévothyroxine existe également sous forme de solution buvable se présentant en gouttes avec une quantité de 5 µg par goutte. Le flacon se conserve entre 2 et 8 °C.

Une hyperthyroïdie en l'absence de traitement par des antithyroïdiens de synthèse est une contre-indication absolue. Les cardiopathies décompensées et coronaropathies sont des contre-indications relatives.

Le taux d'hormones thyroïdiennes (et celui de la TSH) se stabilisant 6 semaines après le premier apport en lévothyroxine ou toute modification de posologie, une prise de sang sera faite au-delà de 6 semaines, puis une fois la posologie déterminée, un contrôle du taux de TSH tous les 6 à 12 mois sera suffisant.

1.2.4 Facteurs influençant le taux de T4 et TSH :

Les valeurs de la TSH peuvent varier dans de nombreuses situations, qu'elles soient cliniques et/ou pathologiques comme la grossesse (augmentation des besoins de l'organisme en iode : ainsi, 4% des femmes enceintes sont touchées par un trouble de la thyroïde (27)), l'obésité (augmentation du taux de TSH et de T3 chez les patients obèses (28)), ou liées à des interférences avec l'alimentation ou d'autres médicaments. (29)

- Interactions avec des médicaments :

Elles donnent principalement lieu à des précautions d'emploi.

Certains peuvent diminuer l'absorption digestive de la lévothyroxine, c'est le cas des pansements digestifs, résines chélatrices (Kayexalate®, colestyramine, Sevelamer®) sels de fer, sels de calcium et sucralfate.

D'autres, les inducteurs enzymatiques, augmentent le risque d'hypothyroïdie en favorisant le métabolisme de la molécule active. C'est le cas des anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, babiluriques), de la griséofulvine, rifampicine, rifabutine et du millepertuis (le millepertuis relève de l'association déconseillée).

Les inhibiteurs de protéase boostés par ritonavir (indinavir, lopinavir...) peuvent augmenter le métabolisme hépatique des hormones thyroïdiennes et diminuer leur efficacité.

L'efficacité des hormones thyroïdiennes peut aussi être diminuée lors de l'association à la chloroquine ou au proguanil, au sunitinib ou à l'imatinib sans cause identifiée (dans le cas de ces deux dernières molécules, l'association est uniquement « à prendre en compte »).

Lors de la prise d'estrogènes non contraceptifs (thérapie substitutive), il existe un risque d'hypothyroïdie clinique, invitant également à une précaution d'emploi. (30,31)

- Facteurs (non médicamenteux) influençant l'absorption digestive:

Certaines pathologies peuvent influencer l'absorption digestive : les pathologies de malabsorption, la maladie cœliaque, l'intolérance au lactose ou une infection par *H. Pylori*.

Le rôle de l'alimentation dans la variation d'absorption de la lévothyroxine et la notion de chronothérapie (ou chronopharmacie) sont particulièrement intéressants puisqu'il est relativement facile d'intervenir dans ces deux domaines.

Concernant l'alimentation, il a été montré que la prise concomitante d'un médicament à base de lévothyroxine, et de soja ou de café diminuait significativement l'absorption de la lévothyroxine. (29)

La chronothérapie est rarement mentionnée dans les critères à prendre en compte dans la variation des taux des principes actifs des médicaments, bien qu'elle joue un rôle significatif dans l'efficacité du traitement. En effet, elle vise à ce que l'efficacité et la tolérance du principe actif soient améliorées en déterminant le meilleur moment pour son administration. Dans le cas des hormones thyroïdiennes, différentes études ont été menées pour identifier le meilleur moment de prise.

Selon le résumé des caractéristiques du produit du Levothyrox®, l'administration de lévothyroxine est conseillée le matin, à jeun, soit au moins 30 minutes avant le petit déjeuner pour prévenir des interactions avec la nourriture et d'autres médicaments. (32)

Cependant, deux études menées par Bolk *et al.* montrent une augmentation des concentrations sanguines en Thyroxine libre (L-T4) et TSH lors d'une prise le soir par rapport au matin.

En 2006, ils cherchent à comparer les effets de l'ingestion de thyroxine le matin et le soir chez des patients en hypothyroïdie. Pour cela, 12 femmes stabilisées sous lévothyroxine, sans prise de médicaments interférents, sont admises 24 heures avec un dosage de T3, T4 et TSH toutes les heures. Il leur est ensuite demandé de changer leur prise du matin au coucher et inversement. Deux mois plus tard, elles sont de nouveau admises et les mêmes dosages sont effectués durant 24 heures. Cette étude pilote a montré que la prise de lévothyroxine le soir au coucher, pour les patientes avec une hypothyroïdie primaire, permet d'atteindre des concentrations d'hormones thyroïdiennes significativement plus élevées et des concentrations en TSH significativement plus faibles que celles des patientes prenant la même dose de lévothyroxine le matin. Le rythme circadien de la TSH n'est pas impacté par un tel changement de prise. (33)

Par la suite, en 2010, ils réalisent une étude croisée randomisée en double aveugle sur 90 patients en vue de confirmer ou non leurs résultats. Ils observent alors une

diminution du taux de TSH et une augmentation du taux d'hormones thyroïdiennes lorsque la lévothyroxine est prise au coucher plutôt que le matin. Ces résultats peuvent s'expliquer par l'insuffisance d'un délai de 30 minutes entre la prise du médicament et celle du petit déjeuner, même si ce dernier n'est constitué que d'un café. En effet, la plupart des patients dans l'étude n'avait pas mangé depuis plusieurs heures avant le coucher. Il est donc envisageable de considérer une prise au coucher de lévothyroxine plutôt que le matin à jeun, selon les habitudes des patients. Bien évidemment, si le patient va se coucher dans la demi-heure suivant le dîner et ne déjeune pas du tout avant midi (café inclus), une prise le matin serait à favoriser.

Une autre explication est une biodisponibilité augmentée la nuit: en effet, la motilité intestinale est ralentie la nuit, exposant plus longtemps la lévothyroxine à la paroi intestinale, ce qui favorise l'absorption. D'autre part, l'acidité gastrique est plus élevée le soir, ce qui augmente également l'absorption intestinale.

Il est à noter que la qualité de vie des patients a été évaluée dans ces études et n'a pas été modifiée, malgré la variation du taux d'hormones thyroïdiennes. (33,34)

Une autre étude a été effectuée sur deux groupes de respectivement 77 et 75 patients qui prenaient pour la première fois un traitement à base de lévothyroxine pendant 12 semaines. Le premier avec une prise de lévothyroxine le matin, 30 minutes minimum avant le petit déjeuner, le deuxième avec une prise au moins 2 heures après le dîner. Les résultats ont montré qu'une prise le soir était aussi efficace que le matin, sans différence significative dans l'amélioration du profil thyroïdien. (35)

Ces données permettent d'envisager une prise le soir dans certains contextes. Par exemple, en cas de nausées matinales lors d'une grossesse (sachant que 85,4% des patients sous Levothyrox® sont des femmes (7)), ou encore dans le cas d'un rythme de vie différent (comme pour les personnes avec des horaires de travail décalés). Le rôle du pharmacien d'officine est particulièrement important pour suggérer au patient cette modification, avec accord du prescripteur.

Au final, le plus important reste de favoriser la prise à jeun, au moins une heure avant le petit déjeuner ou deux heures après le dernier repas de la journée. (36)

1.3 Conseils au pharmacien d'officine

L'objectif est d'améliorer l'observance et l'efficacité du traitement. Pour cela, le pharmacien précisera que même si les symptômes ont disparu, il est important de continuer le traitement qui, dans la plupart des cas, sera à poursuivre toute la vie.

Il faudra rappeler au patient de ne pas modifier la dose en cas d'oubli ponctuel car cela n'aura pas d'impact significatif (grâce à une longue demi-vie) tout en insistant sur l'importance de l'observance du traitement dans le temps.

Le patient devra connaître les signes d'hypo et d'hyper-thyroïdie pour l'aider à mieux les gérer et il conviendra de l'inciter à consulter, si nécessaire. Une surveillance rapprochée et une adaptation de posologie seront alors effectuées par le médecin, si besoin.

Les facteurs influençant l'absorption et l'efficacité de la lévothyroxine étant nombreux, le patient devra prévenir tout professionnel de santé de son traitement par hormone thyroïdienne et le pharmacien être vigilant à toute nouvelle prescription de médicaments. Il pourra informer le patient qu'entre autres, le café et les compléments en soja sont les aliments qui influencent le plus l'absorption de la lévothyroxine. (29)

Il est important de se souvenir que l'association du millepertuis et des hormones thyroïdiennes est déconseillée, notamment lors d'un conseil à l'officine : ne pas oublier de demander systématiquement si le patient suit un autre traitement et adapter le conseil.

Indiquer le risque et rappeler les signes de déséquilibre thyroïdien est pertinent pour les patients se présentant avec une ordonnance ponctuelle de Malarone® (Atovaquone/Proguanil) et prenant un traitement à base de lévothyroxine.

Il est conseillé de prendre le Levothyrox® le matin à jeun mais il peut être intéressant d'inviter le patient à en discuter avec son prescripteur dans certaines conditions, telles que : début de grossesse, changement de rythme quotidien, apparition d'une pathologie et/ou d'un nouveau traitement pouvant interagir avec la lévothyroxine.

Suite au changement de formule de la spécialité Levothyrox®, une diversification de l'offre thérapeutique pourra amener à de nouveaux changements de spécialité pour certains patients, une attention particulière à ces patients-là est recommandée, sans pour autant les alerter inutilement.

2. La substitution entre deux spécialités à base de lévothyroxine

2.1 Génériques et bioéquivalence (37–39)

L'existence légale des médicaments génériques en France est consacrée par l'ordonnance du 24 avril 1996 selon l'article L5121-1 du Code de la Santé Publique, modifié par Ordonnance n°2016-1729 du 15 décembre 2016 – art.2, (40).

On entend par:

« [...] spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées.[...] Pour l'application du présent article, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique ».

Aux Etats-Unis, en 1984, le Hatch-Waxman Act établit le postulat qu'un médicament générique est équivalent à son princeps en termes d'efficacité et de sécurité d'emploi si la bioéquivalence avec ce dernier est démontrée.

La bioéquivalence entre deux médicaments correspond à une équivalence de leur biodisponibilité, c'est-à-dire de la mise à disposition dans le sang du principe actif pour produire son action thérapeutique.

D'autres facteurs dépendant du patient jouent un rôle dans l'équivalence thérapeutique, comme ses habitudes alimentaires, autres pathologies, autres traitements et le moment de prise du médicament.

Afin de démontrer la bioéquivalence d'un générique avec son princeps, des essais de bioéquivalence sont menés. Ils doivent respecter des protocoles décrits par l'Agence européenne du médicament (EMA). Ils sont le plus souvent réalisés sur des volontaires sains, issus d'un groupe homogène (âge, sexe, corpulence, facteurs de comorbidités...), sous forme d'essai croisé (ou *cross-over*) : les sujets reçoivent une dose unique du médicament générique et du médicament de référence (dans des conditions standardisées, souvent à jeun), dans un ordre défini de manière aléatoire et avec un temps d'élimination entre chaque administration (ou *wash-out*).

Suite à chaque administration, des prélèvements sanguins sont effectués afin d'obtenir les paramètres pharmacocinétiques (Figure 1) permettant de comparer les biodisponibilités des deux médicaments :

- L'aire sous la courbe (ASC ou AUC : *Area Under the Curve*) des concentrations plasmatiques en substance active au cours du temps reflétant la quantité de principe actif retrouvée dans le plasma, à une vitesse définie. On parle aussi d'intensité d'absorption, c'est à dire le pourcentage de la dose administrée qui est effectivement absorbée et retrouvée dans le plasma.
- La concentration maximale en principe actif dans le plasma (Cmax) et le temps nécessaire à l'obtention de cette Cmax (Tmax) qui déterminent la vitesse d'absorption du principe actif.

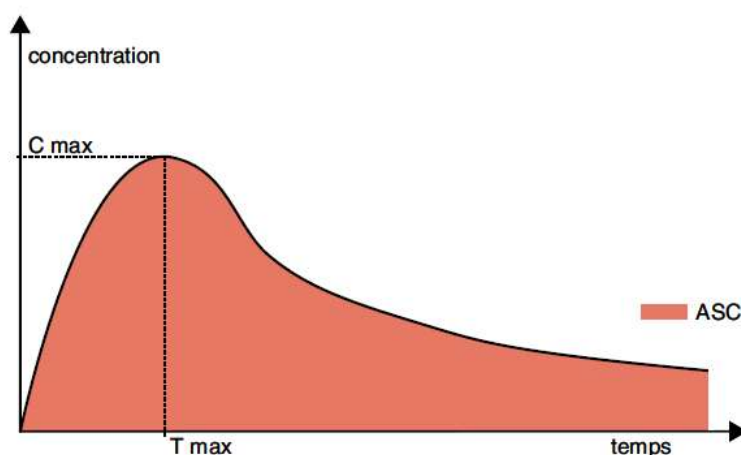


FIGURE 2 PARAMETRES DE BIOEQUIVALENCE

Les moyennes des AUC sont alors calculées puis le ratio générique/référence de ces moyennes est défini avec un intervalle de confiance à 90%. Il en va de même pour la moyenne des Cmax et des Tmax.

Pour la majeure partie des médicaments, la bioéquivalence est prouvée si l'intervalle de confiance de ce ratio se situe entre 80% et 125%. En ce qui concerne ceux à marge thérapeutique étroite, telle la lévothyroxine (lorsque l'écart entre les concentrations efficaces et toxiques est faible), cet intervalle est restreint à [90,00% - 111,11%]. (Normes en vigueur en 2013 dans l'Union européenne).

En effet, la relation entre les concentrations sériques de T4 et de TSH est telle que de faibles variations de concentration de L-T4 entraînent de fortes variations de concentrations en TSH. Chez des adultes traités pour hypothyroïdie, l'administration

d'un traitement sous dosé de 25 µg entraîne une élévation significative du taux de TSH pour la plupart des sujets mais aucune variation du taux de L-T3 ou L-T4. (41)

Cependant, la bioéquivalence est-elle réellement prédictive d'une absence de différence d'effet clinique (efficacité, sécurité d'emploi)? Kesselheim a publié différentes études et méta-analyses, reprenant les rapports et études sur le sujet concernant les médicaments à marge thérapeutique étroite et a conclu que les données cliniques confirment les données pharmacocinétiques. (42) Citons une méta-analyse de 38 études comparant 9 classes de médicaments dans le domaine cardiovasculaire (dont les AVK), qui montre une efficacité et sécurité équivalentes entre les spécialités d'origine et leurs génériques. (43) Il s'est également intéressé aux médicaments antiépileptiques et a conclu, suite à une autre méta-analyse, que le risque d'apparition d'évènement épileptique, lors de la substitution d'un princeps par son générique, n'est pas augmenté. (44)

Les recommandations et considérations ci-dessus sont celles concernant la bioéquivalence d'un princeps et de son générique. Il est à prendre en compte que le changement de formule du Levothyrox® n'est pas une proposition de générique, mais un changement de formule d'une spécialité. Contrairement au générique, ce changement concerne tous les patients sous Levothyrox®. Il n'existe pas de recommandations européennes officielles pour les industriels concernant la substitution d'une formulation à une autre pour une même spécialité.

2.2 Cas de la bioéquivalence entre différentes spécialités à base de lévothyroxine et Levothyrox® AF/NF.

Aux États-Unis, plusieurs spécialités à base de lévothyroxine, princeps et génériques, sont disponibles et leur substitution est sujette à controverse. La *Food and Drug Administration* (FDA) détermine la bioéquivalence sur la base des paramètres pharmacocinétiques (AUC et C_{max}) chez des volontaires sains après administration d'une dose de 600 µg de la spécialité à tester. (45) Comme en France, les spécialités sont considérées bioéquivalentes sur la base des moyennes des paramètres pharmacocinétiques, le terme bioéquivalence fait alors référence à la bioéquivalence moyenne (BEM).

En 2013, aux États-Unis, une étude a montré qu'une spécialité à base de lévothyroxine (Synthroid®) et son générique n'étaient pas bioéquivalents chez des enfants atteints

d'une hypothyroïdie congénitale, malgré la bioéquivalence moyenne démontrée par la FDA (selon les normes établies, sur des volontaires sains). Bien que limitée à 20 patients, cette étude remet en question l'interchangeabilité princeps/générique pour des spécialités à base de lévothyroxine pour les patients faisant partie d'une population fragile ou à risque. (46)

La notion de bioéquivalence individuelle (BEI) n'est pas mentionnée dans les spécifications des agences françaises ou européennes, bien qu'ayant été largement étudiée aux Etats-Unis. Ce concept, introduit il y a plus de 25 ans, est basé sur le fait que pour un médicament donné, chaque patient possède sa propre fenêtre thérapeutique. Une étude de BEI compare donc l'exposition pour chaque formulation (référence et testée) au sein d'un même individu. Pour cela, la biodisponibilité de chaque formulation est établie, non seulement par les moyennes des paramètres d'une population, mais aussi par la variabilité intra-individuelle et la variance estimant l'interaction individu-formulation. Cette dernière permet d'évaluer à quel point les variations individuelles face aux deux formulations : référence et testée, sont similaires parmi les individus participants à l'étude.

Dans le contexte du changement de formule du Levothyrox® en France, un article récent a remis en question la capacité d'une étude de BEM à garantir l'interchangeabilité des deux formules chez un même patient en mettant en avant l'intérêt de considérer l'interaction individu-formulation. Les auteurs ne prétendent pas que l'ancienne et la nouvelle formule ne soient pas interchangeables, mais soulignent l'intérêt particulier pour ce médicament d'étudier la BEI. En reprenant les données brutes de l'étude de BEM menée par l'ANSM, ils ont ainsi déterminé que plus de 50% des 204 individus testés, se trouve en dehors de l'intervalle de BE accepté, suggérant l'existence d'une interaction individu-formulation. (47) Il est important de prendre en considération que le protocole de l'étude a été mis en place pour une étude de BEM et non de BEI. Un protocole visant à évaluer la variabilité inter-individuelle, permettant ainsi d'une manière plus adéquate de considérer l'interchangeabilité de deux formulations à un niveau individuel, a été mis en place par la FDA en 2014. (48)

Les sujets participant aux études de bioéquivalence sont généralement sains et ne réagissent pas de la même façon que les patients en situation d'hypothyroïdie ou avec d'autres pathologies. En effet, la lévothyroxine est une substance naturellement présente dans l'organisme et sécrétée en continu chez les individus en situation d'euthyroïdie. Pour réduire l'influence de l'hormone endogène lors des études de

bioéquivalences chez les volontaires sains, il est recommandé d'effectuer plusieurs tests à des doses supérieures à la dose thérapeutique et d'ajuster les résultats pour corriger les niveaux de lévothyroxine endogène.(49) Malgré cette correction mathématique, la bioéquivalence chez des volontaires sains n'induit pas systématiquement la bioéquivalence chez des patients, comme démontré chez des patients avec variations du pH gastrique (prise d'inhibiteurs de pompes à protons) ou souffrant d'un syndrome de malabsorption. De plus, les variations de bioéquivalence n'étaient pas les mêmes d'une forme galénique à une autre, cela renforce l'existence d'une interaction individu-formulation. (50–52)

La FDA avait recommandé une analyse selon chaque relation individu-formulation en plus des études de BEM concernant le Concerta® et ses génériques en 2012, créant ainsi un précédent de considération de BEI lors de la substitution d'une spécialité à une autre avec le même dosage de principe actif. (53)

2.3 Les spécialités à base de lévothyroxine et le changement de formule du Levothyrox®

La première obtention d'autorisation de mise sur le marché (AMM) par le laboratoire Merck du Levothyrox® était le 2 juin 1980 pour un dosage à 50 µg. Suivirent les AMM pour les comprimés dosés à 100µg en 1982, 25, 75 et 150 µg en 1988 et 125, 175 et 200 µg en 1999.

En mai 2009, le laboratoire Biogaran met sur le marché un générique du Levothyrox®: lévothyroxine sodique. Malgré les études prouvant la bioéquivalence de ce médicament générique, la pharmacovigilance a relevé un nombre significatif de notifications de perturbation de l'équilibre thyroïdien chez les patients au traitement substitué du princeps au générique.

Le 25 mai 2010, l'Afssaps (Agence Française de sécurité sanitaire et des produits de santé) recommande alors une surveillance clinique et, si nécessaire, biologique des patients dits à risque en cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine dans une lettre à l'attention des professionnels de santé. (54)

Une enquête est ensuite ouverte le 20 septembre 2010 afin d'évaluer le risque de déséquilibre thyroïdien lors de la substitution entre deux spécialités à base de lévothyroxine.

Le 27 Mars 2012, lors d'une réunion de commission nationale de pharmacovigilance, l'Afssaps met en avant la survenue de cas d'hypo- ou d'hyperthyroïdie pour des patients traités par une spécialité à base de lévothyroxine, suite à la substitution du princeps par le générique mais aussi pour des patients non substitués.

A cette époque, les spécifications autorisées par l'AMM en termes de teneur en principe actif (PA) à la fabrication/libération sont, en théorie de 100 à 110% pour le princeps et de 95 à 105% pour le générique.

A péremption, la teneur autorisée en PA est de 90 à 110% du dosage théorique pour le princeps et de 90 à 105% du dosage théorique pour le générique.

Suite à l'analyse de plusieurs lots de ces spécialités, elle confirme qu'il existe une différence de teneur en PA entre le princeps et les génériques et qu'il peut aussi exister une différence significative de teneur en PA entre les lots à libération et les lots à péremption d'une même spécialité.

En conséquence, l'ANSM demande aux laboratoires fabriquant une spécialité à base de lévothyroxine de resserrer les valeurs de spécifications en principe actif de 95% à 105% de la teneur théorique, et ce pendant toute la durée de vie du produit. (5,55,56)

En mars 2017, le laboratoire Merck met sur le marché une nouvelle formulation du Levothyrox® répondant aux spécifications nouvellement requises. (45) Elle ne contient désormais plus de lactose, mais du mannitol et de l'acide citrique.

Le 27 février 2017, l'ANSM avait fait parvenir aux professionnels de santé une lettre du laboratoire Merck informant du changement de formule et de couleur des boîtes (comme indiqué dans la figure 2). Il y était recommandé de « surveiller l'équilibre thérapeutique chez certains patients à risque » dans certaines catégories avec les mesures de surveillance à suivre et joignait un visuel de correspondance des boîtes AF/NF. (57)



FIGURE 3 CONDITIONNEMENTS SECONDAIRES DE LEVOTHYROX® AF ET NF

Ce n'était pas le premier changement de formule de spécialités à base de lévothyroxine au niveau mondial: en Nouvelle Zélande en 2007, au Danemark en 2009 puis en Israël en 2012, la formule d'Eltroxin® (Laboratoire GSK) a été changée. Aucune ou peu d'information n'avait été communiquée pour ces changements, et une augmentation significative des déclarations d'effets indésirables concernant cette spécialité a été observée. (58–62)

En 2015 en Belgique, la formule de L-Thyroxine Christiaens® a également été modifiée mais cette fois une information détaillée avait été mise en place, à la fois envers les professionnels de santé (via une lettre d'information insistant sur la nécessité de surveiller tous les patients dans l'année suivant le changement de formule), et envers les patients (mention de « nouvelle formule » sur la boîte avec carton d'explication à l'intérieur pendant un an). Le passage à la nouvelle formule n'a pas conduit à une augmentation notable de déclarations d'effets indésirables. (63,64)

En avril 2018, la formule de la spécialité à base de lévothyroxine suisse, Euthyrox® change comme celle de la spécialité française : le lactose est remplacé par du mannitol et de l'acide citrique. Il est retrouvé des bulletins d'informations édités dans le pays, comme celui de la commission des médicaments des hôpitaux universitaires de Genève, informant de manière exhaustive les professionnels de santé. Aucune

augmentation de déclaration d'effet indésirable survenu lors de la prise de la nouvelle formule d'Euthyrox® n'est identifiée à ce jour. (65)

Suite à un avis positif de l'Agence nationale allemande des médicaments et dispositifs médicaux (BfArM) chargé par l'EMA de la vérification des données et du processus d'approbation pour l'introduction de la nouvelle formule du Levothyrox®, le laboratoire Merck prévoit de lancer la nouvelle formule dans 21 pays de l'Union Européenne en 2019 et plus précisément au cours du premier semestre 2019 en Allemagne.(66)

2.4 Déclarations d'effets indésirables, enquêtes de pharmacovigilance et contrôles de qualité

En France, dès la mise sur le marché de la nouvelle formule en mars 2017, une enquête de pharmacovigilance avait été ouverte pour surveiller le profil de sécurité du changement de formule et évaluer le risque éventuel de perturbations de l'équilibre thyroïdien. En août 2017, la pharmacovigilance recense un pic de déclarations d'effets indésirables (EI) suite à la prise de Levothyrox® NF (Annexe 1). L'objectif initial de l'étude est alors élargi pour analyser l'ensemble des EI rapportés.

Un premier rapport d'enquête prenant en compte les 5 062 déclarations survenues entre mars et mi-septembre 2017, avait confirmé l'apparition possible de déséquilibre thyroïdien suite au changement de formule de la spécialité. Les EI rapportés avec la NF étaient semblables à ceux rapportés avec l'AF, mais la fréquence des déclarations était inattendue et surtout, que les patients soient en hypothyroïdie, hyperthyroïdie ou sans dysthyroïdie, (confirmation avec les valeurs de TSH), les signes cliniques étaient identiques.

Un deuxième rapport d'enquête est alors rendu en janvier 2018, intégrant les données des déclarations survenues entre mi-septembre et fin novembre 2017, confirmant les conclusions de la première enquête, notamment la présence de signes cliniques identiques et non spécifiques chez les patients avec des valeurs de TSH normales ou en hypo-ou hyperthyroïdie confirmée par des valeurs de TSH, et ce sans qu'aucun facteur ne puisse l'expliquer. (Fatigue / malaise : 12%, contractures musculaires / myalgies / arthralgies : 8,5%, insomnies / dépression : 8%, céphalées / perturbation de l'attention : 7%, nausées / diarrhées : 6%, vertiges : 5%, alopecie : 3,4%, palpitations / tachycardie : 2,4%).

Un dernier rapport d'enquête datant de juillet 2018 inclut les données saisies de début décembre 2017 à mi-avril 2018, soient 16 861 cas. Il vise à identifier d'éventuels nouveaux signaux par l'analyse des nouveaux cas survenus depuis le deuxième rapport. Cette troisième enquête confirme les conclusions des précédentes sans pouvoir identifier de nouveaux signaux ni de patients à risque, ni d'émettre une hypothèse à la survenue de ces effets.

Au total, avec 31 411 cas déclarés sur l'intégralité de la période d'enquête, le pourcentage de patients signalant des EI avec la NF est estimé à 1,43 %. (67)

Après un pic important en août-septembre 2017, le nombre de déclarations s'est stabilisé dans le temps, probablement suite à la mise sur le marché d'alternatives au Levothyrox® NF.

Dès l'apparition du pic de déclarations, les laboratoires de l'ANSM ont réalisé plusieurs études dans le but de vérifier la qualité pharmaceutique des spécialités à base de lévothyroxine sodique.

En septembre 2017, les dosages effectués sur 6 échantillons de la NF du Levothyrox ont montré une conformité aux spécifications établies par le titulaire (concentration en substance active à péremption comprise entre 95 et 105 %). Un test d'uniformité de teneur a également montré une bonne homogénéité des comprimés dosés unitairement pour chacun des lots. L'adduit de la lévothyroxine avec l'acide citrique ainsi que les autres produits de dégradation ont été trouvés à des quantités nettement inférieures aux limites autorisées, ce qui confirme la bonne conservation de la substance active dans les comprimés (pour 6 à 11 mois après fabrication).

En janvier 2018, une recherche d'impuretés de chaque élément dans les spécialités commercialisées en France à base de lévothyroxine montre la présence de métaux à l'état de traces, très largement inférieures aux limites ICH Q3D. (68)

En février 2018, une analyse des spécialités Levothyrox® et Euthyrox® a confirmé l'absence de butylhydroxytoluène (BHT), conformément aux formulations décrites dans les dossiers d'AMM. Le BHT est un antioxydant couramment utilisé dans les produits d'alimentation destinés à l'animal et à l'Homme, cosmétiques, produits de soin et d'hygiène ...). (69)

Suite à la publication par l'Association Française des Malades de la Thyroïde (AFMT) de résultats d'analyses mettant en cause la qualité des produits à base de

lévothyroxine, l'ANSM a réalisé de nouvelles analyses chromatographiques en juillet 2018, notamment pour la recherche de dextrothyroxine, forme dextrogyre de la thyroxine. La dextrothyroxine était commercialisée dans les années 80 aux USA sous le nom de Choloxin® comme hypolipémiant et hypocholestérolémiant avec des doses usuelles moyennes de 4 mg à 8mg/jour. En France, dans les années 60-70s ont été commercialisées également deux spécialités contenant la dextrothyroxine : Debetrol® comprimé à 2mg (laboratoires Choay) et Biotirmone® comprimé à 2mg (laboratoires Millot-Solac) avec les mêmes indications. La posologie moyenne conseillée était de 4mg/jour. Les effets indésirables présentés dans les monographies Vidal de 1981 étaient « ceux des hormones thyroïdiennes ». (67) Les teneurs en dextrothyroxine retrouvées dans les analyses de l'ANSM étaient très faibles (0,1%) et les profils chromatographiques obtenus à partir des 6 spécialités entre l'Euthyrox® et le Levothyrox® parfaitement comparables quant aux pics dus à la lévothyroxine et dextrothyroxine. (70)

En décembre 2018, l'ANSM a procédé à des contrôles sur certains lots de Levothyrox® 100 µg identifiés par l'AFMT (identification et dosage de lévothyroxine, et des impuretés élémentaires). L'ANSM a indiqué que les résultats n'ont pas mis en évidence de défaut de qualité sur les échantillons analysés, ni de différence de qualité par rapport aux lots précédemment contrôlés. (71)

Malgré les enquêtes de pharmacovigilance et les contrôles qualitatifs et quantitatifs des spécialités à base de lévothyroxine sur le marché, en particulier du Levothyrox® NF par les laboratoires de l'ANSM, aucune hypothèse n'a pu être avancée afin d'expliquer le nombre massif ni le caractère soudain de la survenue des déclarations d'EI du Levothyrox® NF.

3. La nouvelle formule du Levothyrox® et ses alternatives

3.1 La nouvelle formule, changement d'excipients (72,73)

La formulation galénique permet de faciliter la fabrication, l'administration (goût, couleur, forme acceptable par le patient) et la conservation du principe actif.

Le lactose, retrouvé dans l'AF du Levothyrox® est un excipient à effet notoire (EEN), il est utilisé comme diluant dans la préparation des comprimés. (74)

Le lactose a été supprimé et remplacé par le mannitol et l'acide citrique anhydre. Le mannitol, contrairement au lactose, ne conduit pas à une éventuelle réaction de Maillard et ne favorise pas les réactions acide-base d'oxydation. Par ailleurs, il est dépourvu d'effet notoire à la dose où il est présent dans les comprimés. En effet, il est défini comme excipient à effet notoire à partir de 10g ou plus par unité de prise alors que, pour le lactose, ce seuil est de 5g. (75)

Un comprimé de Levothyrox® 150 microgrammes nouvelle formule contient 100 mg de mannitol et 0,85 mg d'acide citrique anhydre.

Le lactose est un disaccharide naturellement présent dans le lait, soluble dans l'eau. Il est majoritairement utilisé comme diluant, en tant qu'agent de charge pour les poudres sèches et qu'aide à la lyophilisation. Il agit aussi comme liant.

L'acide citrique (monohydraté ou anhydre) est très répandu dans la composition des médicaments et dans le domaine alimentaire, principalement pour ajuster le pH. Il est utilisé entre autre pour limiter la dégradation de la lévothyroxine au cours du temps. Il est fréquemment utilisé dans l'industrie alimentaire en tant qu'exhausteur de goût et se trouve naturellement dans l'organisme (principalement les os).

Le mannitol est également largement présent dans l'industrie pharmaceutique comme alimentaire. C'est un polyol, majoritairement utilisé comme diluant dans la formulation des comprimés. Ses pouvoirs de liant et d'agent de cohésion sont susceptibles d'améliorer la stabilité du produit. A noter qu'il est stable en milieu sec comme aqueux.

Dans une étude récente, l'hypothèse de l'impact du mannitol sur l'absorption de la lévothyroxine est évoquée. En effet, le système de classification biopharmaceutique décrit la lévothyroxine comme une substance à haute solubilité et faible perméabilité. (76) Les substances à faible perméabilité ont souvent une absorption dépendante de leur site d'absorption. Leur biodisponibilité sera donc dépendante de la vitesse de

transport dans le tractus intestinal (par modification du temps d'exposition au site d'absorption). Or le mannitol est considéré comme un excipient « critique » de par sa capacité à modifier cette vitesse, de façon dose-dépendante, dans l'intervalle 0,755-2,265 g. La dose de mannitol dans un comprimé de Levothyrox® étant au maximum 140mg (pour un comprimé dosé à 200µg de lévothyroxine), cette hypothèse semble peu probable. (47)

D'ailleurs, lors du changement de formule de l'Eltroxin® par GSK le lactose monohydraté, l'amidon de maïs et l'acacia ont été remplacés par de la cellulose microcristalline, de l'amidon de maïs pré-gélatinisé, du talc purifié et de la silice colloïdale anhydre. (59) Malgré l'absence de mannitol dans cette nouvelle formule, les patients ont manifesté un grand nombre soudain de symptômes dans certains pays comme la Nouvelle Zélande, le Danemark et Israël. En revanche, dans les 83 autres pays contactés, où la même nouvelle formule a été introduite, aucune augmentation de déclarations d'effets indésirables n'a été rapportée. (77)

3.2 Les alternatives à la nouvelle formule

Dès le 2 octobre 2017, une quantité limitée de boîtes d'Euthyrox® du laboratoire Merck, équivalent à l'ancienne formule de Levothyrox®, est mise à disposition dans les officines françaises par le laboratoire Merck sur demande de l'ANSM pour une durée limitée par importation d'Allemagne (aucune initiation de traitement par Euthyrox® ne pourra être effectuée).

Mi-octobre 2017 la formule allemande L-Thyroxin Henning® du laboratoire Sanofi est mise à disposition avec une présentation allemande, et une notice française est fournie à part.

Depuis décembre 2017, Thyrofix® du laboratoire Unipharma, générique du Levothyrox® est disponible mais encore peu prescrite. (78)

Les présentations des alternatives au Levothyrox® NF sont présentées en figure 4.



FIGURE 4 CONDITIONNEMENTS SECONDAIRES D'ALTERNATIVES AU LEVOTHYROX® NF

3.3 Comparaison de formulation galénique des spécialités

Les excipients des différentes spécialités à base de lévothyroxine sont présentés dans le tableau comparatif suivant (Tableau 1), à partir des informations fournies dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. (79–81)

TABLEAU 1 EXCIPIENTS DES DIFFERENTES SPECIALITES A BASE DE LEVOTHYROXINE ET LEURS ROLES

Spécialité Excipients (rôle)	Levothyrox® AF/Euthyrox®	Levothyrox® NF	L-Thyroxin® Henning	Thyrofix®
Amidon de maïs (agent de désagrégation/délimitant, diluant)	×	×	×	
Gélatine (liant)	×	×		
Croscarmellose sodique (agent de désagrégation)	×	×		×
Stéarate de magnésium (lubrifiant)	×	×		×
Lactose monohydraté (diluant) (EEN)	×			

Mannitol (diluant)		×		
Acide citrique anhydre (agent acidifiant,)		×		
Silice colloïdale anhydre (lubrifiant, adsorbant, antiagglomérant)			×	×
Cellulose microcristalline (diluant, agent de désagrégation)			×	×
Carbonate de sodium anhydre (antiagglomérant)			×	
Thiosulfate de sodium (antioxydant)			×	
Huile de ricin hydrogénée (lubrifiant) (EEN)			×	

3.4 Nouvelles spécialités et nouveaux dosages en 2019

L'offre de médicaments à base de lévothyroxine est vouée à s'élargir. Des dosages intermédiaires sont commercialisés pour mieux répondre au besoin d'adaptation de posologie, ainsi que de nouvelles formes galéniques.

De nouveaux dosages de Levothyrox® comprimés du laboratoire Merck seront disponibles au premier semestre 2019 : 88, 112 et 137 µg (AMM reçue le 20/09/2018).

Des capsules molles du laboratoire Genevrier : TCaps® (AMM reçue le 13/02/2018) aux dosages 13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 et 200 µg seront bientôt disponibles. Sa forme galénique permet d'avoir comme excipients uniquement de la gélatine, du glycérol et de l'eau purifiée (aucun excipient à effet notoire). (32,82) Tcaps

est déjà commercialisé aux USA et dans plusieurs pays d'Europe sous le nom Tirosint® ou Syntoxine®. En France, cette spécialité n'est pas encore prise en charge par la sécurité sociale. (83)



FIGURE 5 CONDITIONNEMENT SECONDAIRE DE TCAPS®

Une solution orale en unidose du laboratoire Genevrier est annoncée: Tsoludose® 13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 et 200 µg (AMM reçue le 23/11/2018).

4. Conclusion

Le grand nombre de déclarations d'effets indésirables faisant suite au changement de formule du Levothyrox® a mené à un questionnement sur la qualité pharmaceutique de la spécialité.

Différentes hypothèses émises ont été détaillées et concluent à une innocuité du Levothyrox® NF et de ses excipients, et à la confirmation de la bioéquivalence moyenne entre l'AF et la NF. La notion et la prédictivité clinique de la bioéquivalence individuelle est à étudier d'avantage, et la place d'un protocole d'étude de la bioéquivalence individuelle pour certaines molécules pourrait être à considérer dans l'avenir.

L'apparition d'un déséquilibre thyroïdien avec symptômes cliniques, suite à un changement de formule est donc prévisible. La survenue, quant à elle, d'effets indésirables non liés à une dysthyroïdie (pour rappel : 67% des cas) et ce, de façon non systématique en fonction des différents pays, n'était pas attendue et peut s'expliquer par un éventuel effet nocebo.

II. L'effet nocebo

1. Définition

Le terme *nocebo* apparaît pour la première fois en médecine en 1961 et est défini comme : « une substance inerte ou une procédure mise en place dans le but d'augmenter les attentes négatives » du patient. (84)

Cela prend tout son sens quand on connaît l'origine étymologique du mot *nocebo* : *nocere* qui signifie « je nuirai » en latin. (85,86) .

L'expression effet nocebo (EN), en contraste à l'effet placebo, permet de différencier les effets indésirables des effets bénéfiques lors de la prise d'un placebo (substance inerte). En effet, les deux phénomènes font intervenir des mécanismes biologiques et environnementaux communs, menant ainsi à une interaction complexe ne permettant pas de les dissocier complètement. (87)

Chaque traitement, médicamenteux ou non, provoque des effets dits spécifiques et non spécifiques. (88) Les changements physiologiques qui résultent directement de l'activité biologique ou pharmacologique d'un médicament sont appelés effets spécifiques, et sont généralement dose-dépendants et prédictibles. Les effets non spécifiques sont ceux dont le mécanisme ne peut pas être expliqué par la pharmacologie du médicament et ne sont pas dose-dépendants. Ces effets non spécifiques sont appelés placebo lorsqu'ils sont bénéfiques et nocebo lorsqu'ils sont néfastes. (89)

2. Mécanismes d'action

2.1 Mécanismes psychologiques

2.1.1 Conditionnement

Le même mécanisme de conditionnement que celui décrit par Pavlov à la fin du XIX^{ème} siècle peut être utilisé concernant les effets placebo et nocebo.

Si un patient associe un effet indésirable à un stimulus extérieur (caractéristique du médicament, blouse blanche du soignant, odeur du cabinet ou de l'hôpital...), alors il peut être conditionné par ce stimulus, qui déclenchera la même réponse physiologique en l'absence de prise de substance active, uniquement par association à un effet négatif survenu par le passé. (90) L'EN peut donc être une conséquence d'un conditionnement inconscient par des expériences thérapeutiques négatives passées. (91,92)

2.1.2 Suggestions verbales et attentes du patient

Les effets placebo et nocebo peuvent également survenir suite à des attentes conscientes positives et négatives. (85) Ces attentes dépendent de l'environnement psycho-social du patient, comprenant des suggestions verbales, ses expériences antérieures, ses interactions avec les professionnels de santé, sa perception du traitement... (93,94)

Des patients ayant manifesté des effets indésirables lors du passage au Levothyrox® NF ont vu leurs symptômes diminuer voire disparaître lors du passage à une alternative mise sur le marché en 2017/2018, bien que la formulation soit différente du Levothyrox® AF et NF. Aucune étude de bioéquivalence n'a donc été menée entre ces nouvelles spécialités et le Levothyrox® AF, leur bioéquivalence n'est donc pas formellement établie. L'attente d'une amélioration des symptômes lors du changement pour une de ces alternatives pourrait avoir contribué à induire un effet placebo et faire disparaître les symptômes éventuellement liés à un EN.

D'autre part, les patients sous Levothyrox® peuvent avoir expérimenté lors de l'instauration du traitement des symptômes d'hypo- ou hyperthyroïdie, le temps que l'équilibre thérapeutique soit instauré. Une annonce d'un changement de formule problématique par les médias peut avoir induit une crainte de réapparition de ces

symptômes, créant une anxiété et favorisant l'apparition d'un effet nocebo, comme expliqué par la suite.

2.2 Mécanismes neurobiologiques

Grâce aux études réalisées dans le domaine de la douleur, différentes substances endogènes ont été identifiées pour expliquer le modèle de l'effet nocebo.

2.2.1 La cholécystokinine (CCK) et les corticoïdes

Un antagoniste des récepteurs A et B de la CCK, le proglumide, bloque la réponse nocebo hyperalgique après l'administration d'un placebo couplé à la suggestion verbale d'une augmentation de la douleur. Cela indique un éventuel rôle de la CCK dans l'induction d'un EN par anticipation. (95)

L'anxiété semble également jouer un rôle important dans la survenue d'une réponse nocebo. En effet, suite à l'administration de diazépam, une benzodiazépine anxiolytique, l'hyperalgie nocebo et l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien étaient neutralisés. (95)

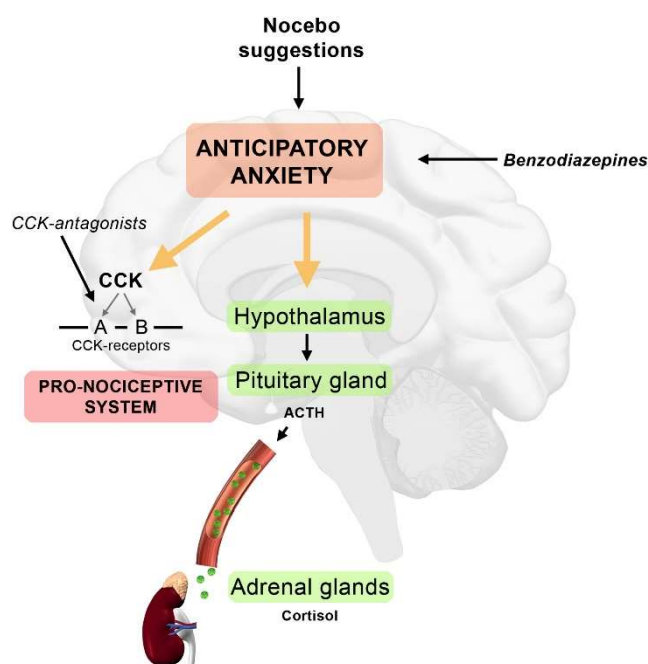


FIGURE 6 MECANISMES DE L'EFFET NOCEBO HYPERALGIQUE (92)

2.2.2 Opiïdes et dopamine

Un modèle a récemment été proposé où les systèmes opioïdérique et CCK-ergique peuvent être activés par des attentes respectives d'antalgie ou d'hyperalgie. La suggestion verbale d'un résultat positif (comme une diminution de la douleur) active la transmission endogène μ -opioïde, alors que celle d'un résultat négatif (augmentation de la douleur) active les récepteurs A et B de la CCK. (96)

De plus, une injection de proglumide bloque la réponse nociceptive (par sa nature antagoniste des récepteurs CCK A et B) mais permet aussi d'accentuer une antalgie induite par placebo, ce qui suggère une action anti-opioïde de la CCK. (92)

La CCK semble donc être au cœur de la modulation de la douleur, facilitant celle induite par EN et agissant comme antagoniste de l'action opioïde induite par un effet placebo. Cela explique la diminution de l'effet pharmacologique d'un antalgique par anxiété anticipatoire d'une douleur. (cf. II.5)

Une réponse placebo importante est associée à une plus grande activité dopaminergique et opioïde dans le nucleus accumbens, alors qu'une réponse nocebo est associée à une diminution du relargage de dopamine et d'opioïdes. (97)

3. Acteurs

L'effet nocebo s'explique par la survenue concomitante de différents facteurs qui interagissent de manière complexe entre le patient, son environnement, sa relation avec le(s) professionnel(s) de santé et la nature de la communication autour du traitement.

3.1 Environnement

La situation et le contexte dans lesquels un traitement est donné influencent la survenue d'effets indésirables non spécifiques. (89) Par exemple, le lieu où le médicament est prescrit (le cabinet ou l'hôpital), ou un environnement anxiogène, par définition, augmenteront le niveau d'anxiété du patient. Une relation de confiance entre le patient et le prescripteur permettra de diminuer les attentes négatives du patient ainsi que ses doutes et donc son niveau d'anxiété, ce qui à son tour diminuera le risque de survenue d'un EN. Une revue récente utilise le terme « relation thérapeutique ». (13)

D'autre part, les caractéristiques de présentation du médicament peuvent influencer le nombre et la nature des effets non spécifiques. Des comprimés rouges, oranges ou jaunes sont associés à des effets stimulants, alors que des bleus ou verts suggèrent un effet sédatif. (98)

3.2 Information, par les professionnels de santé et par les médias

L'information reçue par le patient, au sujet de sa pathologie et de ses traitements, ne vient désormais plus exclusivement des professionnels de santé. Les sources d'informations accessibles au grand public sont de plus en plus nombreuses. Que ce soit via les journaux, la télévision ou internet avec les forums et réseaux sociaux, les médias sont omniprésents dans notre quotidien. Ils nous permettent de nous informer mais la véracité des propos scientifiques n'est pas toujours contrôlée. (99)

La mésinformation et la surinformation, au même titre qu'une information présentée de façon négative, peuvent générer un EN. En comparant les symptômes rapportés par les individus de deux groupes, croyant être exposés à un signal WiFi, l'un (n=76) ayant visionné au préalable un reportage télévisé sur les effets néfastes sur la santé du WiFi, et l'autre (n=71) un reportage télévisé sur un tout autre thème que celui de la santé, une étude a montré un effet nocebo prédominant dans le groupe ayant visionné le reportage télévisé concernant les effets néfastes du WiFi sur la santé. Les

symptômes rapportés, de type maux de tête et troubles de la concentration, étaient significativement plus nombreux dans ce groupe et les participants de ce dernier ont été plus nombreux à les attribuer au WiFi que ceux de l'autre groupe. (100) D'autres études montrent des résultats similaires. (101,102)

Un exemple concret concernant une spécialité à base de lévothyroxine : en Nouvelle Zélande, en juillet 2007, le laboratoire GSK a mis sur le marché la nouvelle formule d'Eltroxin®, le premier rapport d'effet indésirable date du 8 octobre 2007. Avant cette date, il y avait 14 déclarations d'effets indésirables imputables à une spécialité contenant de la lévothyroxine. Après la couverture médiatique du sujet en juin 2008, les déclarations ont augmenté jusqu'au nombre de 810 en septembre 2008. (77)

Parmi les solutions possibles pour lutter contre ce phénomène, le développement de l'esprit critique du patient face aux informations reçues est à encourager, par exemple lors d'entretiens avec des professionnels de santé. De même, l'aide à la recherche d'informations fiables pourrait permettre au patient de mieux comprendre les informations reçues (par la consultation de sites institutionnels tels que celui de la Haute Autorité de Santé, de l'ANSM ou encore de l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé).

En dehors d'une éducation du patient, il est possible d'agir sur la façon dont l'information est communiquée. Il a été montré qu'il était possible d'annuler un EN survenu suite à une exposition à des mises en gardes des médias concernant les risques sanitaires posés par de nouvelles technologies. (103) En effet, suite à l'exposition aux mêmes informations scientifiques présentées de manière positive, les sujets ont vu diminuer voire disparaître les symptômes correspondant à un EN.

3.3 Pharmacologie sociale

La pharmacologie sociale est une nouvelle branche de la pharmacologie clinique qui étudie les relations entre la société et l'exposition aux médicaments, par exemple, l'augmentation de l'espérance de vie, l'impact de la recherche médicale mais aussi l'accès limité aux médicaments pour les personnes vivant dans des pays en voie de développement comparé à celui des personnes vivant dans des pays développés. Cette discipline étudie également les facteurs sociodémographiques, culturels, religieux et économiques influençant l'attitude des professionnels de santé, des patients et des industries pharmaceutiques vis-à-vis de la perception et l'utilisation des médicaments. L'importante couverture médiatique de « l'affaire Levothyrox® », depuis

juin 2017, a amené S. Mouly *et al.* à décrire la pharmacologie sociale du Levothyrox®, sur le même schéma Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination que la pharmacologie classique. L'absorption sociale est considérée comme rapide et suivie d'un premier passage systémique progressif. En effet, la mise sur le marché en mars 2017 a rapidement été suivie (juin 2017) de rapports d'effets indésirables à la pharmacovigilance. La distribution sociale du Levothyrox® est élevée, il y avait près de 3 000 000 de patients sous Levothyrox® en France en 2017. Concernant le métabolisme social, des inducteurs sociaux peuvent être considérés de la même façon que des inducteurs enzymatiques. En effet, comme un inhibiteur enzymatique diminue la métabolisation et un inducteur la favorise, trois inducteurs sociaux peuvent avoir contribué à augmenter les déclarations d'effets indésirables liés au Levothyrox NF: le pouvoir médiatique du témoignage de personnalités connues à la télévision ou sur internet, la facilitation des déclarations individuelles par les patients et professionnels de santé en mai 2017 par la ministre de la santé (passage de 200 à plus de 1200 déclarations entre mai et juin 2017), et les nombreux articles de presse, émissions radio, reportages télévisés et forums sur internet. De plus, les rencontres organisées entre associations de patients et avocats, et les conférences de presses ont contribué à maintenir un nombre élevé de déclarations, tout comme le cycle entéro-hépatique peut maintenir et parfois augmenter le métabolisme d'un médicament. La demi-vie d'élimination sociale a donc été allongée, selon un profil pharmacocinétique multiphasique, dû à une grande affinité pour les réseaux sociaux sur plusieurs mois et au manque de communication envers les patients préalablement à la mise sur le marché du Levothyrox® NF (ce qui correspond à l'absorption sociale).

Les auteurs estiment que, d'un point de vue social, le nombre important de déclarations aurait dû être attendu car la nouvelle formulation avait une marge de tolérance étroite à cause du manque de communication aux patients et professionnels de santé. (48)

Chaque case équivaut à 14 points. Le score commence à 14 au point B et finit à 336 au point A. Les personnalités de type A ont un résultat supérieur à 196,5 et les personnalités B inférieur à 196,5.

Dans cette étude, (106) sur les 52 patients interrogés et évalués, 36 sujets étaient de type B et 17% d'entre eux ont décrit des effets secondaires subjectifs après prise de placebo. 16 sujets étaient de type A et 50% d'entre eux ont décrit ces effets ($p=0,03$).

De plus, 50% des types B n'ont eu aucun effet indésirable, peu importe le produit administré (placebo ou substance active) contre 12,5% des types A ($p<0,03$).

Parmi les 14 sujets avec EN (types A et B confondus), le score de Börtner était supérieur à celui de ceux ne manifestant pas d'EN : $201,1 \pm 42,2$ vs $178,5 \pm 27,4$ (à la limite de la significativité statistique ; $p=0,05$).

Les résultats montrent que le type de personnalité A est susceptible d'influencer la survenue de symptômes subjectifs négatifs après prise d'un placebo.

3.4.4 L'anxiété et la qualité de vie

Plusieurs études ont montré une sensibilité nocebo plus élevée aux messages négatifs des médias chez les patients anxieux (100,101) ainsi qu'à l'EN en général. (89,107)

Les effets secondaires rapportés par des patients très anxieux sont souvent des symptômes typiques de l'anxiété elle-même (tachycardie, dyspnée, transpiration). L'amplification des symptômes et l'hyper sensibilité aux sensations corporelles a aussi été associée à des effets non spécifiques. (89)

L'auto-évaluation de Spielberger permet une évaluation de l'anxiété en tant que trait de personnalité et en tant qu'état émotionnel lié à un événement ponctuel. On parle alors d'anxiété-Trait, ou d'anxiété-Etat.

L'inventaire d'anxiété état-trait (*State Trait Anxiety Inventory* STAI) se divise en deux échelles de 20 propositions. L'une évalue l'anxiété des sujets à un moment précis (Echelle E comme Etat), l'autre se base sur leur tendance habituelle à manifester une anxiété (Echelle T comme trait). Chaque proposition est une phrase décrivant un ressenti ou une humeur (par exemple : je me sens de bonne humeur, j'ai un sentiment d'échec...) et est suivi des cases : non, plutôt non, plutôt oui, oui.

L'évaluation de l'anxiété-trait permet alors de définir l'état anxieux général d'une personne.(108,109)

Une étude dans le contexte de la douleur, (110) l'a utilisé et a montré une corrélation entre des réponses nocebo et l'anxiété des sujets.

Le pessimisme ainsi qu'une personnalité de type A (auto-évaluation de Börtner) sont reconnus comme une prédisposition à l'EN. (111)

La qualité de vie chez les patients en situation d'hypothyroïdie, ou souffrant d'hypothyroïdie et sous traitement de substitution est également mentionnée dans certaines études. Elle est évaluée par la version courte du « General Health Questionnaire » (GHQ). Introduit en 1978 par Goldberg, il mesure les désordres communs de la santé mentale, dépression, anxiété, symptômes somatiques et retrait social. Il existe en version de 12, 28, 30 ou 60 questions. Celle de 28 questions est la plus utilisée. (112)

Dans le cas du traitement substitutif d'hormones thyroïdiennes, il a été montré que les patients traités pour hypothyroïdie sont plus à risque d'être diagnostiqués avec un désordre psychiatrique et de recevoir un traitement antidépresseur ou anxiolytique. (113) Cette étude suggère que la fonction neurocognitive et le bien-être psychologique (mesuré par MOS Short-Form GHQ) ne sont pas complètement restaurés chez les patients en hypothyroïdie malgré un traitement de substitution adapté de T4. (114) Cela pourrait jouer un rôle dans la sensibilité individuelle de ces patients à l'EN.

Les variations de concentrations de T4 et TSH, même en restant dans les normes attendues, peuvent influencer le bien être psychologique des patients traités pour une hypothyroïdie, bien que cela ne signifie pas nécessairement l'apparition de symptômes typiques d'anxiété ou de dépression. (115)

En utilisant l'évaluation de l'anxiété-trait, une étude sur 14 volontaires sains a montré que l'anxiété entraînait une modification du pH gastrique, en l'augmentant ou le diminuant, selon les individus. (116) Dans le cas du changement de formule du Levothyrox®, cela pourrait expliquer une modification de l'absorption de la lévothyroxine (cf. I.1.2.4).

4. Mesurer la sensibilité individuelle à l'effet nocebo

4.1 Un questionnaire pour nocebo-sensible

En 2014, Mitsikostas *et al.* cherchent à évaluer la sensibilité individuelle à l'EN avec un questionnaire prédisant une réponse nocebo chez des patients se présentant pour une consultation neurologique. Ce questionnaire est constitué de 4 phrases :

1. Je lis la notice avant de prendre un médicament
2. J'ai déjà arrêté un médicament à cause d'effet(s) indésirable(s) par le passé
3. Je demande à mon praticien de m'informer d'éventuels effets indésirables quand il me prescrit un médicament
4. Je prends sérieusement en compte les effets indésirables rapportés dans la notice

Pour chaque énoncé, la réponse du patient permet de calculer le score final sur 20 points :

Jamais : 1, rarement : 2, parfois : 3, souvent : 4, toujours : 5.

Sur les 338 patients, le score moyen était de 13,2 (+/- 3,7). 80 étaient évalués comme patient nocebo et 258 non nocebo, soit une prévalence de 23,7% de patients nocebo.

En utilisant un score supérieur à 15 pour caractériser les patients nocebo, le test obtient une spécificité de 72% et une sensibilité de 67%. La valeur prédictive positive est de 42,5%.

Malgré ces faibles valeurs, ce questionnaire peut être utilisé comme indicateur complémentaire d'une sensibilité à l'EN. (117,118)

4.2 Combinaison de questionnaires pour nocebo-sensible

S. Planès a mesuré la sensibilité à l'EN chez des patients hospitalisés en néphrologie, (119), par un questionnaire qui permet de calculer un score nocebo. Plus le score est élevé, plus l'individu est susceptible de manifester cet effet nocebo.

Ce questionnaire incluait une première partie évaluant les effets indésirables manifestés lors de la prise de médicaments, l'auto-évaluation de Börtner et l'échelle HAD (*Hospital Anxiety and Depression*). Les résultats ont montré qu'il y avait une corrélation entre la présence d'EN chez certains patients et leurs scores d'anxiété/dépression et nocebo général. (119)

L. Pelamatti a repris le questionnaire de S. Planès dans le cadre d'une étude menée en officine de ville. (120) Elle a cherché à savoir si, comme en milieu hospitalier,

l'anxiété et la dépression sont des facteurs associés au risque de développer un EN en officine de ville. Elle a comparé ainsi le risque d'apparition d'EN en milieu hospitalier et officinal. La concordance entre la présence d'EN en ville et les scores d'anxiété/dépression (HAD) était très faible. Elle en a déduit que l'anxiété/dépression n'était pas liée à un EN en ville. (120)

Cependant, il a été établi que l'anxiété du sujet a un rôle primordial dans la manifestation d'un EN (cf. II.2.2.1 et II.3.4.4). Ainsi, pour établir un questionnaire déterminant la sensibilité individuelle à l'EN, nous avons jugé qu'il était pertinent de prendre en compte l'état anxieux général de la personne, via l'évaluation de l'anxiété-Trait.

De même, le questionnaire de Mitsikostas, bien qu'ayant une valeur prédictive positive faible, permettrait de mettre les patients dans le contexte d'une auto-évaluation et la spécificité du test étant élevée (71,7%), il permet lorsque le résultat est inférieur à 15 d'orienter la susceptibilité nocebo d'un patient vers le négatif.

5. Réduire l'effet nocebo et favoriser l'effet placebo : Conseils au pharmacien

Les chemins biochimiques des réponses placebo et nocebo sont communs et activés à la fois par les stimuli sociaux (environnement et médias), le rituel thérapeutique (conditionnement) et par les médicaments eux-mêmes.

Plusieurs revues récentes montrent que la suggestion positive induit un effet placebo qui contribue à augmenter l'efficacité thérapeutique. (13,87,121)

Deux groupes ont reçu une même dose de métamizole, l'un a été informé de l'effet antalgique du médicament injecté, l'autre non. L'efficacité antalgique du métamizole était significativement inférieure quand l'injection intraveineuse n'était pas annoncée. (13)

Lorsque l'administration est « cachée », seul le médicament exerce une action pharmacologique, alors que lorsque le patient sait qu'il reçoit un traitement antalgique, ses attentes ajoutent un effet placebo, augmentant ainsi l'efficacité thérapeutique du traitement.

L'annonce de l'effet thérapeutique du médicament, lors de la délivrance par le pharmacien, fait donc partie intégrante de la réussite et de la potentialisation d'un traitement.

Le pharmacien peut aussi neutraliser l'EN par la reformulation des attentes négatives exprimées par le patient. Par exemple, lorsque le patient utilise l'expression « toujours » pour décrire la survenue d'un symptôme, il projette son expérience négative sur la situation présente. Pour pallier à cela, l'expression « J'ai toujours mal au dos quand je me lève le matin » peut être reformulée, en remplaçant « toujours » par « parfois » ou « la plupart du temps », on introduit la possibilité d'une alternative et on suggère des solutions. « Vous avez parfois mal au dos le matin, qu'y avait-il de différent lorsque vous vous réveilliez sans douleur ? » « J'avais assez dormi ». Poser des questions ouvertes permet d'être d'avantage constructif.

Il est important que le pharmacien adapte son comportement au patient, afin de ne pas générer de nouvelles attentes négatives. Elles pourraient, en plus d'un EN, provoquer une mauvaise observance du patient.

Au comptoir, le pharmacien devrait éviter d'insister sur la survenue potentielle des effets indésirables du traitement, sans pour autant les omettre totalement. Une solution

pour ne pas focaliser l'attention sur ces derniers est de les associer aux bénéfices du traitement, d'expliquer quelles sont les mesures prophylactiques qui peuvent être prises pour les limiter, de souligner leur caractère réversible ou encore de rediriger l'attention sur le pourcentage de patients ayant une bonne tolérance au médicament, plutôt que sur ceux manifestant des effets indésirables.

Il ne s'agit surtout pas de mentir ni de cacher des informations au patient, mais d'éviter la surinformation délétère et de rediriger l'attention vers les aspects positifs du traitement. Un mensonge provoquerait un manque de confiance et nuirait à la relation thérapeutique, sans parler des problèmes éthiques évidents de la rétention d'information.

Instaurer un doute sur l'efficacité du traitement (« Essayez ce médicament, ça vous aidera peut-être ») ou focaliser l'attention sur ses effets indésirables (« Avez-vous des nausées ? », « Quand vous aurez des nausées, vous pourrez prendre un anti-nauséeux ») est à éviter également.

De manière générale, il faut privilégier les suggestions positives aux négatives et être à l'écoute des attentes du patient en faisant preuve d'empathie. (122)

6. Conclusion

L'effet nocebo, comme l'effet placebo, est induit notamment par la suggestion et le conditionnement. Ces deux phénomènes varient en fonction de plusieurs facteurs, qui dépendent du patient (sexe, niveau d'anxiété, optimisme/pessimisme, type de personnalité) et de son environnement (conditionnement social et de situation).

Dans le contexte du changement de formule du Levothyrox®, la chronicité du traitement, la composante anxiogène de la modification d'un traitement qui demande plusieurs semaines voire mois pour être équilibré, et l'influence sociale (de l'entourage et des médias), faisant apparaître des attentes négatives vis-à-vis de la NF, pourraient favoriser le déclenchement d'un EN.

III. Etude comparative : patients prenant une alternative au Levothyrox® nouvelle formule *versus* patients provenant de la population générale

1. Introduction

Après s'être questionnés sur la bioéquivalence de l'ancienne et la nouvelle formule, et sur l'éventuel impact du changement d'excipients, nous avons considéré le fait que parmi les 1745 patients ayant fourni leur taux de TSH avant et après la prise de la NF, 67% d'entre eux avait un taux de TSH normal, ce qui suggère que l'origine des effets indésirables n'est pas systématiquement lié à un déséquilibre thyroïdien. (11) Nous nous sommes alors intéressés à la responsabilité d'un effet nocebo dans l'apparition des effets indésirables.

Grâce aux différentes évaluations (auto-évaluations ou échelles) publiées et études réalisées, nous avons établi un questionnaire permettant d'évaluer la sensibilité des patients à l'effet nocebo. (cf.II.4.2)

2. Objectif

L'objectif de cette étude est de comparer la sensibilité individuelle à l'effet nocebo d'un échantillon de patients actuellement traités sous une alternative au Levothyrox® NF (Euthyrox®, L-Thyroxin Henning®) à celui d'un échantillon représentatif de la population générale (prenant tout autre médicament qu'Euthyrox® ou L-Thyroxin Henning®, y compris Levothyrox® NF) en milieu officinal.

3. Méthode

Nous avons sélectionné au hasard des patients de plus de 18 ans se présentant à leur pharmacie avec une prescription et avons formé deux groupes. Le premier groupe était sous alternative au Levothyrox® NF (Euthyrox® ou L-Thyroxin Henning®) et le deuxième comprenait les autres patients, de la population dite générale (sous tout autre médicament qu'Euthyrox® et L-Thyroxin Henning®).

L'échantillon représentant la population générale est appelé population G et celui représentant la population prenant une alternative au Levothyrox® NF est appelé population A.

Nous nous sommes basés sur la description de cohortes faites par l'ANSM dans son étude épidémiologique sur le Levothyrox® au cours du changement de formule, dans le but d'obtenir des échantillons les plus représentatifs. Nous avons donc classé les patients selon trois tranches d'âge : de 18 à 59 ans, de 60 à 74 ans et au-delà de 74 ans. (123)

La sensibilité individuelle à l'effet nocebo est déterminée pour chaque patient à l'aide de trois questionnaires, complétés de manière anonyme. (Annexe 2)

- Le premier, de Mitsikostas, prédit une sensibilité à l'effet nocebo à partir d'un score supérieur à 15/20. (117)
- Le deuxième permet de déterminer le type A ou B de la personnalité du patient selon l'auto-évaluation de Börtner, avec un type A lorsque le score est supérieur à 196. (106)
- Le troisième évalue l'anxiété-Trait individuelle selon l'inventaire d'anxiété état-trait forme Y de Spielberger avec une notation de 20 à 80 : les patients ayant un score supérieur ou égal à 56 présentent un niveau d'anxiété élevé. (109)

Les études relatives à chaque questionnaire utilisé et leur relation avec l'effet nocebo sont détaillés dans la partie II.

Le questionnaire a été distribué dans différentes officines dans la région des Hauts de France à Tourcoing, Roubaix, Honnecourt, Bois-Grenier et Carvin du 20 Août 2018 au 26 Novembre 2018. L'aide de différents pharmaciens a été sollicitée pour la distribution dans certaines pharmacies, un protocole pour conserver l'anonymat des patients a été mis en place (remise des questionnaires dans une pochette A et une pochette G).

Les tests statistiques ont été effectués sur le logiciel XLSTAT2014.6.01: Data Analysis and Statistical Solution for Microsoft Excel.

Nous partons du principe que les échantillons suivent la loi normale, du fait que chaque échantillon est supérieur à 30. Ainsi, nous avons utilisé un test paramétrique de comparaison de deux échantillons indépendants. Etant donné que nous ne connaissons pas les réelles variances des populations dont sont extraits les échantillons, nous utiliserons le test de Student. Deux tests seront effectués pour chaque questionnaire :

Test 1 : Supposer l'égalité des variances avec comme hypothèses H_0 : la différence entre les moyennes est égale à 0.

Test 2 : Supposer l'égalité des proportions avec comme hypothèses H_0 : la différence entre les proportions est égale à 0.

Le seuil de significativité statistique a été fixé à 5 %.

Concernant les données recueillies, après entretien avec le service de protection des données de l'Université de Lille, une exonération de déclaration à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) a été produite par Mr Jean-Luc Tessier. (Annexe 3)

4. Résultats

Nous avons recueilli 84 questionnaires : 51 de la population G dont 38 femmes et 13 hommes, et 33 de la population A dont 27 femmes et 6 hommes. Les moyennes des résultats pour chaque population et chaque questionnaire sont présentées dans le tableau 2.

TABLEAU 2 MOYENNE \pm ECART-TYPE DES RESULTATS DES 3 QUESTIONNAIRES

	Q 1	Q 2	Q 3
Population G	11,41 \pm 4,12	185,49 \pm 33,53	44,12 \pm 9,68
Population A	11,64 \pm 4,36	185,73 \pm 36,15	44,61 \pm 11,42

Les résultats pour chaque questionnaire sont présentés sous forme de boîte à moustaches (figures 7, 8 et 9).

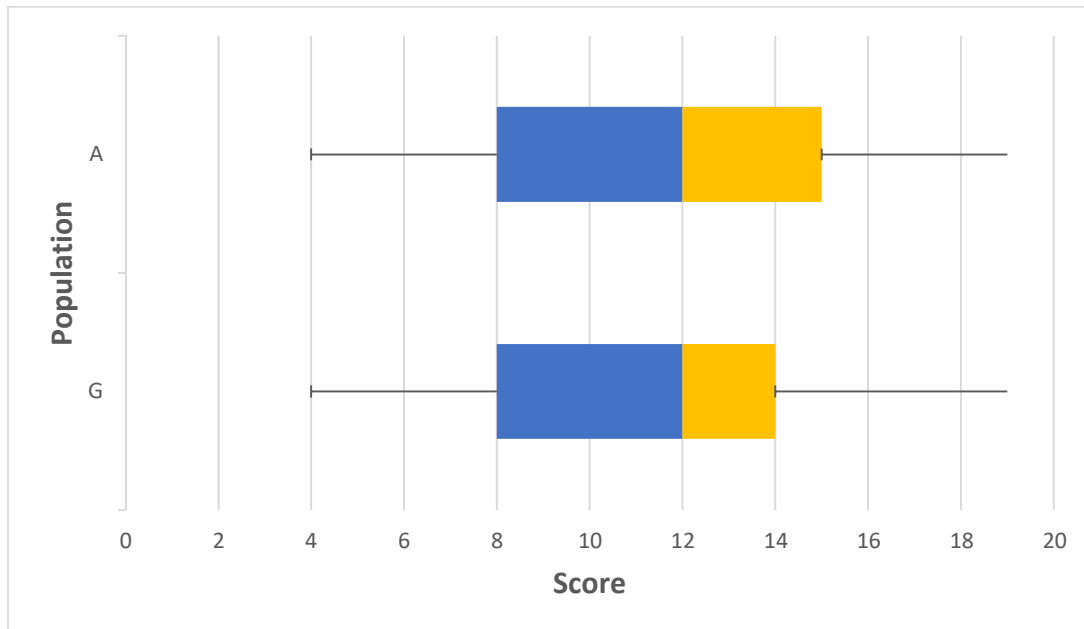


FIGURE 7 BOITE A MOUSTACHES DES RESULTATS DU QUESTIONNAIRE 1 (SENSIBILITE A L'EFFET NOCEBO SELON MITSIKOSTAS). Pour le premier questionnaire, pour la population A (sous alternative au Levothyrox® NF) comme G (autres patients de la population, ne prenant pas d'alternative à la NF), la médiane est 12, le score minimum est 4 et le maximum est 19. Le premier quartile (Q1) est 8 et le troisième quartile (Q3) de la population A est 15 alors que celui de la population B est 14.

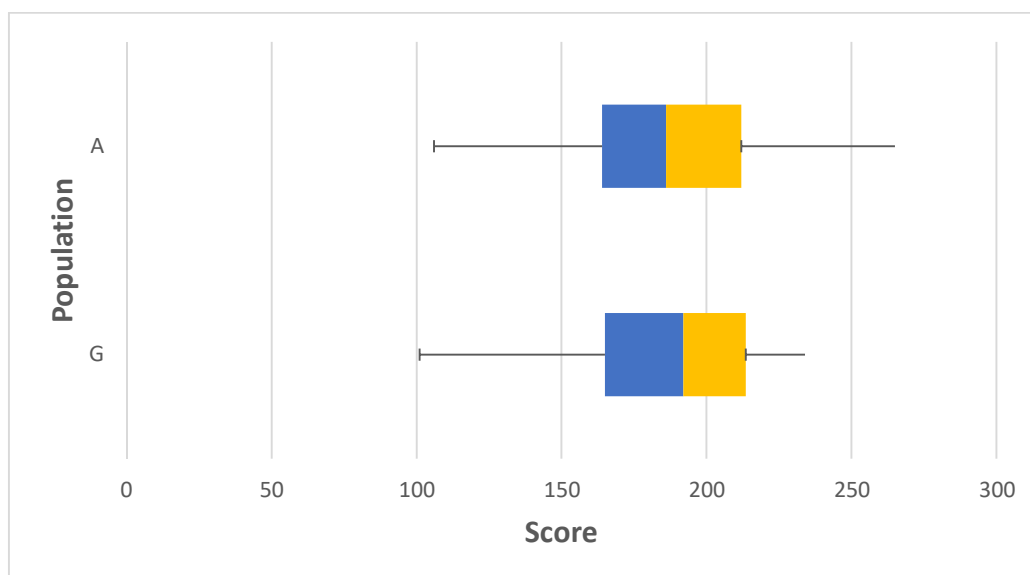


FIGURE 8 BOITE A MOUSTACHES DES RESULTATS DU QUESTIONNAIRE 2 (TYPE DE PERSONNALITE SELON BÖRTNER). Pour le deuxième questionnaire, les minima des populations A (sous alternative au Levothyrox® NF) et G (autres patients de la population, ne prenant pas d'alternative à la NF) sont respectivement 106 et 101. Les maxima : 265 et 234. La médiane de la population A est 186 et celle de la population G est 192. De même, les valeurs de Q1 sont 164 et 165, et celles de Q3 sont 213.5 et 213.5.

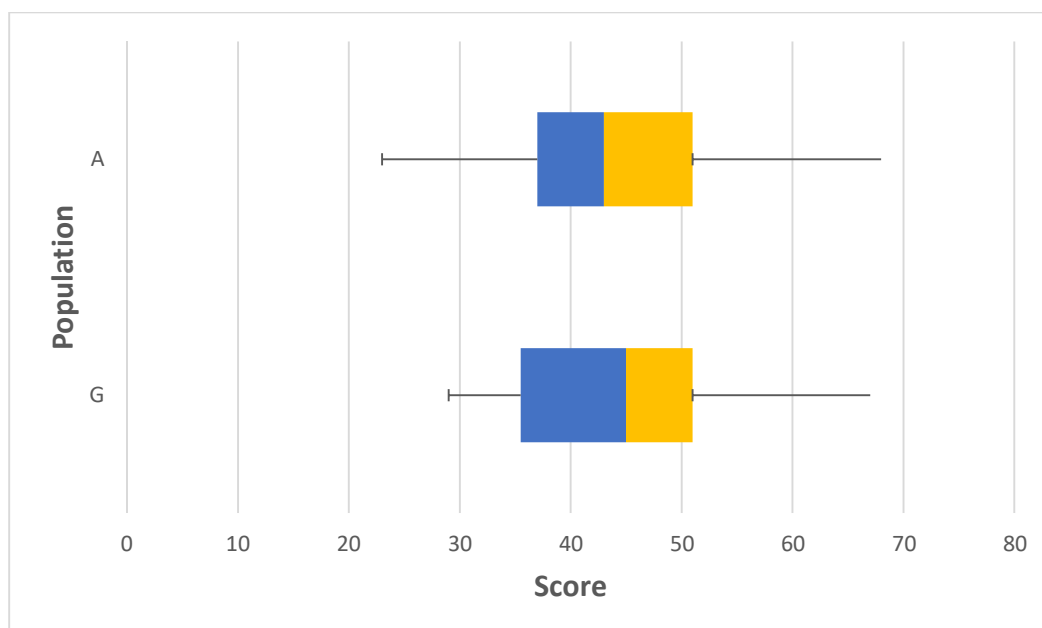


FIGURE 9 BOITE A MOUSTACHES DES RESULTATS DU QUESTIONNAIRE 3 (ANXIETE-TRAIT SELON SPIELBERGER). Pour le troisième questionnaire, les minima des populations A (sous alternative au Levothyrox® NF) et G (autres patients de la population, ne prenant pas d'alternative à la NF) sont respectivement 23 et 29. Les maxima : 68 et 67. La médiane de la population A est 43 et celle de la population G est 45. De même, les valeurs de Q1 sont 37 et 35,5, et celles de Q3 sont 51 pour les deux populations.

Lorsque le résultat d'un questionnaire qualifie le patient de sensible à l'effet nocebo, il est appelé score N.

Dans le tableau 3 apparaissent les résultats des tests, comparant les valeurs des moyennes et des proportions de patients ayant un score N.

TABLEAU 3 STATISTIQUES COMPARATIVES (A : patients sous alternative au Levothyrox® NF, G : autres patients de la population, ne prenant pas d'alternative à la NF)

Questionnaires	Questionnaire 1		Questionnaire 2		Questionnaire 3	
	G	A	G	A	G	A
Population						
Nombre de scores N	10	6	23	12	6	6
Effectif total	51	33	51	33	51	33
Proportion de scores N	0,196	0,182	0,451	0,364	0,118	0,182
p Test 1 : comparaison des moyennes	0,814		0,976		0,839	
p Test 2 : comparaison des proportions	0,871		0,428		0,412	

Les patients avec un score N représentent 19,6% de ceux appartenant à la population G et 18,2% de ceux appartenant à la population A pour le questionnaire 1.

Pour le questionnaire 2, 45,1% de la population G et 36,4% de la population A tendent vers une personnalité de type A, selon l'auto-évaluation de Börtner.

Pour le questionnaire 3, 11,8% de la population G et 18,2% de la population A ont obtenu un score les qualifiant d'anxieux.

Les tests statistiques effectués montrent que pour chaque questionnaire, les différences des moyennes et de proportion ne sont pas significatives ($p > 0,05$).

5. Discussion

Les scores moyens du questionnaire 1 ($11,4 \pm 4,1$ pour la population G et $11,6 \pm 4,4$ pour la population A) sont cohérents avec ceux de l'étude menée par Mitsikostas (score moyen $13,2 \pm 3,7$). Concernant la proportion de patients, celle de la population A (19,6%) tend plus que celle de la population G (18,2%) vers ceux de l'étude de Mitsikostas (23,7%).

Concernant les questionnaires 2 et 3, les scores moyens ne permettent pas d'affirmer, de manière significative, une tendance plus marquée vers une personnalité de type A ou un niveau d'anxiété élevé d'une population plutôt qu'une autre, bien que la proportion de type A dans la population G (45,1%) soit plus élevée que celle de la population A (36,4%) et inversement, la proportion de patients anxieux de la population A (18,2%) soit plus élevée que celle de la population G.

Cela traduit d'une part, que les moyennes des résultats des patients ne varient pas d'une population à l'autre, et d'autre part, que la proportion de patients avec un score N peut être considérée comme équivalente d'une population à l'autre.

Dans son évaluation de la sensibilité individuelle à l'effet nocebo des patients en officine de ville, L. Pelamatti a montré que 17% des patients interrogés avaient un risque modéré de développer un effet nocebo. (120) Bien que la méthode d'évaluation soit différente, il est intéressant de noter que ce résultat est cohérent avec les nôtres.

Partant de l'hypothèse que les patients ayant manifesté des effets indésirables suite à la prise de Levothyrox® NF (patients A) pouvaient être plus sensibles à l'effet nocebo que ceux n'en ayant pas manifestés, nous avons inclus dans la population générale tous les autres patients, avec ou sans traitement Levothyrox® NF. En effet, une comparaison des patients prenant une alternative au Levothyrox® NF à ceux prenant le Levothyrox® NF aurait ajouté un biais à l'étude car on aurait comparé les patients ayant eu des effets indésirables à ceux n'en ayant pas eu. Ainsi nous avons voulu comparer la sensibilité à l'effet nocebo des patients A à celle de patients non influencés par un éventuel changement dans leur traitement habituel, reflétant au mieux la moyenne des patients en France.

Les tranches d'âge utilisées sont basées sur la répartition de distribution du Levothyrox® en France. Les résultats étant non significativement différents et la taille de l'échantillon relativement faible, nous n'avons pas étudié de sous populations selon l'âge ou le sexe des patients (l'étude aurait manqué de puissance).

Plusieurs points de la méthode d'évaluation peuvent être discutés : d'une part concernant le questionnaire lui-même, il aurait été intéressant d'objectiver les éléments qui peuvent concourir à expliquer un effet nocebo dans la population générale. Par exemple, estimer le degré de dépression et d'anxiété du patient avec une autre échelle ou en ayant accès aux autres traitements des patients.

Aussi, il a été montré que les variations de concentrations de T4 et TSH, même en restant dans les normes attendues, peuvent influencer le bien-être psychologique des patients traités pour une hypothyroïdie, sans nécessairement provoquer l'apparition de symptômes typiques d'anxiété ou de dépression. (115) Une évaluation du bien-être du patient ou de la qualité de vie aurait pu être intéressante.

D'autre part, concernant la récolte des informations, le questionnaire était composé d'auto-évaluations, l'évaluation aurait donc été plus objective si elle avait été menée par des professionnels de santé.

Enfin, notre questionnaire évalue la sensibilité du patient à l'effet nocebo, mais d'autres facteurs peuvent induire cet effet, tels que la communication entre les professionnels de santé et le patient et la nature du discours tenu par les médias.

En avril 2018, le Levothyrox® NF a remplacé l'ancienne formule en Suisse. Contrairement à la France, il n'y a pas eu d'augmentation significative de déclarations d'effets indésirables. Une meilleure communication de la part des autorités suisses pourrait avoir contribué à une meilleure tolérance chez les patients. Hahn (124) présente l'effet nocebo comme une maladie sociale : chaque culture présente des idées traditionnelles de ce qu'est la maladie. Comme les attentes de chacun sont acquises via l'environnement culturel, la survenue et la nature de l'effet nocebo sont susceptibles de varier d'une zone géographique à une autre, expliquant ainsi l'attitude différente de différentes populations vis-à-vis du changement de formulation.

Ces considérations sont en faveur d'un effet nocebo, qui ne serait pas induit principalement par la personnalité du patient ou d'autres facteurs dépendants du patient, mais plutôt par des facteurs indépendants, tels que l'information fournie au patient par les professionnels de santé et l'influence médiatique. Cette hypothèse est soutenue par une étude (125) qui conclut que la majorité des 104 médecins généralistes interrogés en Isère, accepte l'hypothèse d'un possible effet nocebo, et montre qu'une meilleure communication entre l'ANSM, le laboratoire Merck et les médecins, aurait pu améliorer la gestion des effets indésirables des patients.

Conclusion

Notre étude, avec toutes les limites qu'elle présente, ne montre pas avec certitude la présence d'un effet nocebo dans la situation actuelle.

L'hypothèse d'un manque de bioéquivalence individuelle entre l'ancienne et la nouvelle formule ne suffit pas à expliquer le grand nombre de patients manifestant des effets indésirables non spécifiques et/ou non accompagnés d'une dysthyroïdie.

Bien que l'effet nocebo n'ait pas été prouvé dans le cadre de notre étude, il n'en demeure pas moins un phénomène important, à prendre en compte par les pharmaciens d'officine (et autres professionnels de santé), qui dans leur exercice quotidien sont les représentants de la sécurité et l'efficacité clinique des médicaments dispensés, et favorisent ou non la mise en place d'un effet nocebo ou placebo.

Une formation en communication au cours des études de pharmacie et de sensibilisation à cet impact serait sans nul doute bénéfique pour le patient. Elle pourrait s'axer, entre autres, sur la communication non verbale, l'explication de ce qu'est l'effet nocebo, ses facteurs déclencheurs, et le comportement à adopter pour le minimiser tout en favorisant un effet placebo.

Le pharmacien n'est pas seul acteur dans ces phénomènes, et l'importance du rôle des médias a déjà été montrée. Leur responsabilisation et une amélioration de l'information dans le domaine de la santé est nécessaire pour contrer cet effet nocebo.

Dans l'ensemble du travail, au vu des données actuellement disponibles, ni la qualité pharmaceutique de la nouvelle formulation ni les effets indésirables des patients ne sont remis en cause.

Bibliographie

1. AFSSAPS. Rapport d'activité 2008 de l'Afssaps [Internet]. 2008 p. 121. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f01bce41e1ecd463d6ac273a69e687d2.pdf
2. AFSSAPS. Rapport annuel 2011 de l'Afssaps. 2011 p. 166.
3. ANSM. Rapport d'activité 2013 de l'Ansm. 2013 p. 234.
4. ANSM. Rapport d'activité 2016 de l'Ansm. 2016 p. 167.
5. Etat des lieux de l'utilisation de la lévothyroxine en France. oct 2013;16.
6. ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. juin 2014;36.
7. ANSM. Rapport du Comité Technique de Pharmacovigilance du 10 Octobre 2017.
8. Le pharmacien et vous - Le patient - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 8 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-patient/Le-pharmacien-et-vous>
9. Ipsos-Observatoire-sociétal-du-médicament-2016.pdf [Internet]. [cité 8 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/slides-Ipsos-Observatoire-soci%C3%A9tal-du-m%C3%A9dicament-2016.pdf>
10. Avenir-Pharmacie-2017.pdf [Internet]. [cité 8 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.silvereco.fr/wp-content/uploads/2017/03/Avenir-Pharmacie-2017.pdf>
11. ANSM. Rapport du 25 Janvier 2018 de l'enquête officielle sur le Levothyrox®. 2018 janv.
12. La polémique sur le Levothyrox expliquée en six points [Internet]. [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2017/09/07/pourquoi-le-medicament-levothyrox-fait-il-polemique_5182477_4355770.html
13. Hansen E, Zech N. Nocebo Effects and Negative Suggestions in Daily Clinical Practice – Forms, Impact and Approaches to Avoid Them. Front Pharmacol [Internet]. 13 févr 2019 [cité 20 mars 2019];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.00077/full>
14. Vaubourdolle M. Médicaments - Tome 4. Wolters Kluwer; 2013. 867 p. (Le moniteur Internat).
15. Sweetman SC, éditeur. Martindale: the complete drug reference. 37. ed. London: Pharmaceutical Press; 2011.
16. Calop J. Pharmacie clinique et thérapeutique [Internet]. 2012 [cité 29 nov 2018]. Disponible sur: <http://site.ebrary.com/id/10890552>

17. Roelfsema F, Boelen A, Kalsbeek A, Fliers E. Regulatory aspects of the human hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 1 oct 2017;31(5):487-503.
18. Wémeau J-L. *Les maladies de la thyroïde.* Elsevier Masson; 2010.
19. Wémeau J, Vialettes B, Schlienger J. *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien.* Elsevier Masson; 2014.
20. *Revue Prescrire.* Hypothyroïdies chez les adultes. De la lévothyroxine selon la clinique et la biologie, mais non pour toute élévation de la TSH. 1 mai 2015;35(379):355-62.
21. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* déc 2014;24(12):1670-751.
22. Jonklaas J. Update on the Treatment of Hypothyroidism. *Curr Opin Oncol.* janv 2016;28(1):18-25.
23. Levothyrox (lévothyroxine): changement de formule et de couleur des boîtes - Point d'Information actualisé - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 avr 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Levothyrox-levothyroxine-changement-de-formule-et-de-couleur-des-boites-Point-d-Information-actualise>
24. Le répertoire des génériques - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 avr 2019]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Le-repertoire-des-generiques/\(offset\)/5#paragraph_92739](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Le-repertoire-des-generiques/(offset)/5#paragraph_92739)
25. Notice patient - LEVOTHYROX 75 microgrammes, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62080626&typedoc=N>
26. Évolution à trois ans de 97 cas d'hypothyroïdie fruste. *Datarevues0003426600636-C1505* [Internet]. 16 févr 2008 [cité 7 avr 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/75804>
27. Grossesse et hypothyroïdie - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 7 avr 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/hypothyroidie.html>
28. Pearce E. Thyroid hormone and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 1 oct 2012;19(5):408-13.
29. Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, Rešić A, Bakula M, Liberati-Čizmek A-M, et al. Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. *Clin Ther.* févr 2017;39(2):378-403.

30. Commission de la Transparence-Avis du 23 septembre 2015-LEVOTHYROX [Internet]. [cité 27 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14129_LEVOTHYROX_PIS_RI_Avis2_CT14129.pdf
31. Thesaurus des interactions médicamenteuses - Mars 2018 - ANSM [Internet]. [cité 20 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.anisn.sante.fr/var/anisn_site/storage/original/application/a90a7e83a649086c46aa73ea1f9e1b56.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/anisn_site/storage/original/application/a90a7e83a649086c46aa73ea1f9e1b56.pdf)
32. Résumé des Caractéristiques du Produit - T Caps® [Internet]. [cité 20 mars 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.anisn.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0315911.htm>
33. Bolk N, Visser TJ, Kalsbeek A, Domburg RTV, Berghout A. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1 janv 2007;66(1):43-8.
34. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Ineke J, Jongste RN, Tijssen JGP, Berghout A. Effects of Evening vs Morning Levothyroxine Intake: A Randomized Double-blind Crossover Trial. *Arch Intern Med*. 13 déc 2010;170(22):1996-2003.
35. Rajput R, Chatterjee S, Rajput M. Can Levothyroxine Be Taken as Evening Dose? Comparative Evaluation of Morning versus Evening Dose of Levothyroxine in Treatment of Hypothyroidism. *J Thyroid Res*. 2011;2011:505239.
36. Bach-Huynh T-G, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of Levothyroxine Administration Affects Serum Thyrotropin Concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2009;94(10):3905-12.
37. L'évaluation des médicaments génériques - fiche de bioéquivalence ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.anisn.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/L-evaluation-des-medicaments-generiques/\(offset\)/1](https://www.anisn.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/L-evaluation-des-medicaments-generiques/(offset)/1)
38. Houin G, Association des enseignants de pharmacologie des facultés de pharmacie (France). *Pharmacocinétique: support de l'enseignement de la pharmacologie générale*. Paris: Ellipses; 1990.
39. Revue Prescrire. Génériques - Raison garder. *Rev Prescrire*. nov 2013;33(361):854-61.
40. Dr P. Hecquard. LE MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE - Rapport du conseil national de l'ordre des médecins du 04 février 2010. p. 13.
41. Carr D, McLeod DT, Parry G, Thornes HM. Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotrophin releasing hormone test using a sensitive thyrotrophin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. mars 1988;28(3):325-33.
42. Kesselheim AS. The backlash against bioequivalence and the interchangeability of brand-name and generic drugs. *CMAJ Can Med Assoc J*. 6 sept 2011;183(12):1350-1.

43. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 3 déc 2008;300(21):2514-26.
44. Kesselheim AS, Bykov K, Gagne JJ, Wang SV, Choudhry NK. Switching generic antiepileptic drug manufacturer not linked to seizures: A case-crossover study. *Neurology*. 25 oct 2016;87(17):1796-801.
45. 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.
46. Carswell JM, Gordon JH, Popovsky E, Hale A, Brown RS. Generic and Brand-Name L-Thyroxine Are Not Bioequivalent for Children With Severe Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2013;98(2):610-7.
47. Concordet D, Gandia P, Montastruc J-L, Bousquet-Mélou A, Lees P, Ferran A, et al. Levothyrox® New and Old Formulations: Are they Switchable for Millions of Patients? *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 4 avr 2019 [cité 4 avr 2019]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s40262-019-00747-3>
48. Mouly S, Roustit M, Bagheri H, Perault-Pochat M-C, Molimard M, Bordet R. The French Levothyrox® crisis: We did the best we could but.... *Thérapie* [Internet]. 19 janv 2019 [cité 24 avr 2019]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595719300071>
49. Blakesley V, Awni W, Locke C, Ludden T, Granneman GR, Braverman LE. Are bioequivalence studies of levothyroxine sodium formulations in euthyroid volunteers reliable? *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. mars 2004;14(3):191-200.
50. Laurent I, Tang S, Astère M, Wang KR, Deng S, Xiao L, et al. Liquid L-thyroxine versus tablet L-thyroxine in patients on L- thyroxine replacement or suppressive therapy: a meta-analysis. *Endocrine*. 2018;61(1):28-35.
51. Vita R, Saraceno G, Trimarchi F, Benvenga S. Switching levothyroxine from the tablet to the oral solution formulation corrects the impaired absorption of levothyroxine induced by proton-pump inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 2014;99(12):4481-6.
52. Seng Yue C, Benvenga S, Scarsi C, Loprete L, Ducharme M. When Bioequivalence in Healthy Volunteers May not Translate to Bioequivalence in Patients: Differential Effects of Increased Gastric pH on the Pharmacokinetics of Levothyroxine Capsules and Tablets. *J Pharm Pharm Sci*. 26 nov 2015;18(5):844.
53. FDA/CDER/"Mahadevan C. US FDA. Draft guidance on Methylphenidate hydrochloride. août 2018;6.
54. Recommandations sur la substitution des spécialités à base de lévothyroxine sodique - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-sur-la-substitution-des-specialites-a-base-de-levothyroxine-sodique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

55. Westphal M. Commission nationale de pharmacovigilance. 24 janv 2012;21.
56. Commission nationale de pharmacovigilance. 22 mai 2012;16.
57. Pharmacien Responsable Merck Serono. Lettre d'information aux professionnels de santé. 2017.
58. Danish Medicines Agency. Annual Report: Large increase in the number of side effects reported for Eltroxin in 2009. 2009 p. 16-8.
59. Eltroxin Formulation Change [Internet]. [cité 8 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.medsafe.govt.nz/hot/alerts/EltroxinInfo.asp>
60. Linder-Ganz R, Even D. Israel Drug Company Summoned to Hearing Over Thyroid Drug Eltroxin. Haaretz [Internet]. 25 janv 2012 [cité 8 nov 2018]; Disponible sur: <https://www.haaretz.com/1.5173792>
61. Faasse K, Cundy T, Petrie KJ. Thyroxine: anatomy of a health scare. BMJ. 29 déc 2009;339:b5613.
62. LEVOTHYROX : évaluation par 2 900 médecins de l'impact de la nouvelle formulation (enquête VIDAL) – Association française des malades de la thyroïde [Internet]. [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.asso-malades-thyroïde.fr/wordpress/index.php/2017/10/10/levothyrox-evaluation-par-2-900-medecins-de-limpact-de-la-nouvelle-formulation-enquete-vidal/>
63. L-Thyroxine belgique HCP FR médecins.pdf [Internet]. [cité 8 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/downloads/L-Thyroxine%20HCP%20FR%20m%C3%A9decins.pdf>
64. VIDEO. Comment la Belgique a géré l'affaire du Levothyrox [Internet]. Franceinfo. 2017 [cité 28 avr 2019]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/levothyrox/video-levothyrox-comment-la-belgique-a-reussi-le-passage-a-la-nouvelle-formule_2405050.html
65. Commission des médicaments des hôpitaux de Genève. Bulletin d'information sur les médicaments - Changement de formule de l'Euthyrox® (lévothyroxine). avr 2018;(12).
66. Euthyrox Approval EU - News - Merck global [Internet]. [cité 9 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.merckgroup.com/en/news/euthyrox-approval-eu-26-07-2018.html>
67. ANSM. Rapport du Comité Technique de Pharmacovigilance - Levothyrox. 2018 juill.
68. Recherche impuretés élémentaires dans les spécialités commercialisées en France à base de lévothyroxine [Internet]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/df9015db9b4df8bf5bce78352fe111e.pdf

69. Communiqué - ANSM : Contrôles sur la composition de Levothyrox® nouvelle formule [Internet]. 2018 [cité 25 mars 2019]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/L-ANSM-a-realise-dans-ses-laboratoires-plusieurs-contrôles-sur-la-composition-de-Levothyrox-nouvelle-formule-qui-ont-confirmé-sa-bonne-qualité-Communiqué/\(language\)/fre-FR](https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/L-ANSM-a-realise-dans-ses-laboratoires-plusieurs-contrôles-sur-la-composition-de-Levothyrox-nouvelle-formule-qui-ont-confirmé-sa-bonne-qualité-Communiqué/(language)/fre-FR)
70. ANSM. Recherche de dextrothyroxine dans les spécialités Levothyrox et Euthyrpx, comprimés sécables. 2018 juill.
71. Note de synthèse Contrôles de différents lots de la nouvelle formule de Levothyrox sur des lots identifiés par l'AFMT - ANSM - 14 décembre 2018 [Internet]. [cité 28 mars 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/574a0c165a406f01f40afc4e32a4907f.pdf
72. American Pharmaceutical Association, Rowe RC, éditeurs. Handbook of pharmaceutical excipients. 7. ed. London: Pharmaceutical Press; 2012. 1033 p.
73. ANSM. Fiche technique Acide citrique et Mannitol [Internet]. 2017 [cité 22 mars 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7751ed2213d09387c6dbe72d65682ce0.pdf
74. Le Hir A, Chaumeil J-C, Brossard D, Charrueau C, Crauste-Manciet S. Pharmacie galénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Issy-les-Moulineaux: Elsevier, Masson; 2016.
75. Liste des Excipients à Effet Notoire. :84.
76. Lindenberg M, Kopp S, Dressman JB. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. Eur J Pharm Biopharm. 1 sept 2004;58(2):265-78.
77. MARC Minutes 135th meeting [Internet]. [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: <https://medsafe.govt.nz/profs/adverse/Minutes135.htm#3.4>
78. ANSM. Diversification de l'offre thérapeutique pour les patients atteints de troubles de la thyroïde. 2017.
79. Résumé des Caractéristiques du Produit - Thyrofix® [Internet]. [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0308575.htm>
80. Résumé des Caractéristiques du Produit - Levothyrox® AF [Internet]. [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0250818.htm>
81. Résumé des Caractéristiques du Produit - L-Thyroxin® [Internet]. [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0315099.htm>

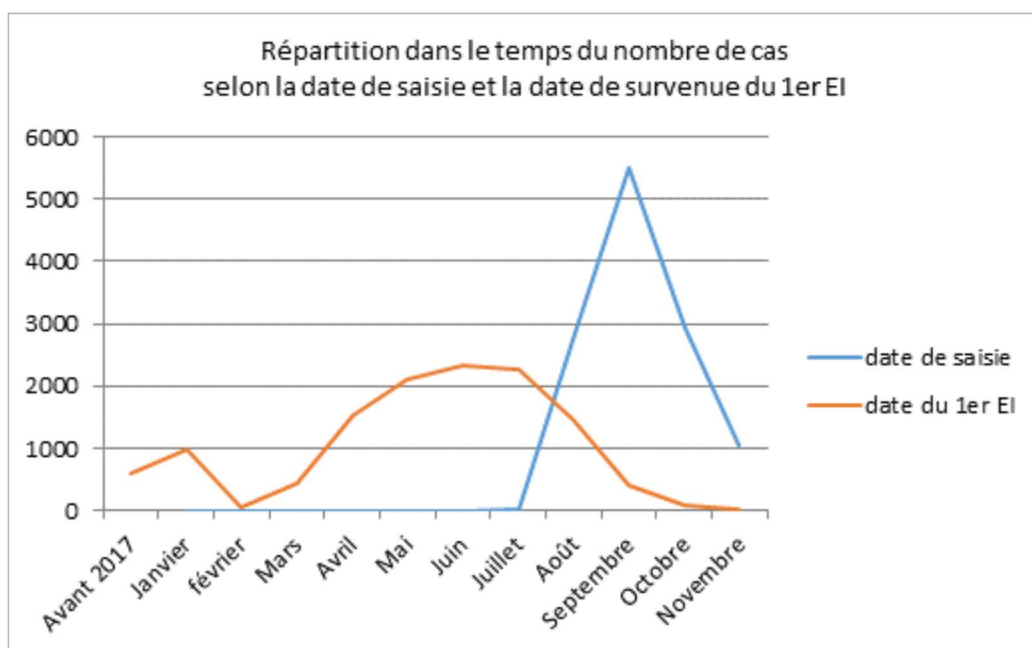
82. TCaps® Capsules molles de lévothyroxine sodique (MÉDICAMENT) [Internet]. Laboratoires Genevrier. [cité 10 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.laboratoires-genevrier.com/produits/tcaps-capsules-molles-de-levothyroxine-sodique-medicament/>
83. TCAPS : nouvelle spécialité de lévothyroxine sous forme de capsule molle [Internet]. VIDAL. [cité 10 avr 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22668/tcaps_nouvelle_specialite_de_levothyroxine_sous_forme_de_capsule_molle/
84. Kennedy WP. The nocebo reaction. *Med World*. sept 1961;95:203-5.
85. Benedetti F. Placebo-induced improvements: how therapeutic rituals affect the patient's brain. *J Acupunct Meridian Stud*. juin 2012;5(3):97-103.
86. Colloca L, Miller FG. The nocebo effect and its relevance for clinical practice. *Psychosom Med*. sept 2011;73(7):598-603.
87. Chavarria V, Vian J, Pereira C, Data-Franco J, Fernandes BS, Berk M, et al. The Placebo and Nocebo Phenomena: Their Clinical Management and Impact on Treatment Outcomes. *Clin Ther*. mars 2017;39(3):477-86.
88. Häuser W, Hansen E, Enck P. Nocebo Phenomena in Medicine. *Dtsch Ärztebl Int*. juin 2012;109(26):459-65.
89. Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA*. 6 févr 2002;287(5):622-7.
90. Benedetti F, Amanzio M. The placebo response: how words and rituals change the patient's brain. *Patient Educ Couns*. sept 2011;84(3):413-9.
91. Geers AL, Helfer SG, Weiland PE, Kosbab K. Expectations and placebo response: a laboratory investigation into the role of somatic focus. *J Behav Med*. avr 2006;29(2):171-8.
92. Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron*. 31 juill 2008;59(2):195-206.
93. Atlas LY, Wager TD. How expectations shape pain. *Neurosci Lett*. 29 juin 2012;520(2):140-8.
94. Reeves RR, Ladner ME, Hart RH, Burke RS. Nocebo effects with antidepressant clinical drug trial placebos. *Gen Hosp Psychiatry*. juin 2007;29(3):275-7.
95. Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G. The Biochemical and Neuroendocrine Bases of the Hyperalgesic Nocebo Effect. *J Neurosci*. 15 nov 2006;26(46):12014-22.
96. Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L. When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*. 29 juin 2007;147(2):260-71.
97. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta J-K. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry*. févr 2008;65(2):220-31.

98. De Craen AJM, Roos PJ, De Vries AL, Kleijnen J. Effect Of Colour Of Drugs: Systematic Review Of Perceived Effect Of Drugs And Of Their Effectiveness. *BMJ*. 1996;313(7072):1624-6.
99. Lewandowsky S, Ecker UKH, Seifert CM, Schwarz N, Cook J. Misinformation and Its Correction: Continued Influence and Successful Debiasing. *Psychol Sci Public Interest*. 1 déc 2012;13(3):106-31.
100. Witthöft M, Rubin GJ. Are media warnings about the adverse health effects of modern life self-fulfilling? An experimental study on idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF). *J Psychosom Res*. mars 2013;74(3):206-12.
101. Bräscher A-K, Raymaekers K, Van den Bergh O, Witthöft M. Are media reports able to cause somatic symptoms attributed to WiFi radiation? An experimental test of the negative expectation hypothesis. *Environ Res*. 2017;156:265-71.
102. Verrender A, Loughran SP, Dalecki A, Freudenstein F, Croft RJ. Can explicit suggestions about the harmfulness of EMF exposure exacerbate a nocebo response in healthy controls? *Environ Res*. 2018;166:409-17.
103. Crichton F, Petrie KJ. Accentuate the positive: Counteracting psychogenic responses to media health messages in the age of the Internet. *J Psychosom Res*. 1 sept 2015;79(3):185-9.
104. Mitsikostas DD, Mantonakis LI, Chalarakis NG. Nocebo is the enemy, not placebo. A meta-analysis of reported side effects after placebo treatment in headaches. *Cephalalgia Int J Headache*. avr 2011;31(5):550-61.
105. Vambheim SM, Flaten MA. A systematic review of sex differences in the placebo and the nocebo effect. *J Pain Res*. 31 juill 2017;10:1831-9.
106. Drici MD, Raybaud F, De Lunardo C, Iacono P, Gustovic P. Influence of the behaviour pattern on the nocebo response of healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. févr 1995;39(2):204-6.
107. Corsi N, Emadi Andani M, Tinazzi M, Fiorio M. Changes in perception of treatment efficacy are associated to the magnitude of the nocebo effect and to personality traits. *Sci Rep*. 29 juill 2016;6:30671.
108. Langevin V, Boini S, François M, Riou A. Inventaire d'anxiété État-Trait Forme Y [State-Trait Anxiety Inventory (STAI-Y)] - Article de revue - INRS. Risques Psychosociaux Réf En Santé Au Trav [Internet]. sept 2012 [cité 8 oct 2018];(131). Disponible sur: <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=FRPS%2027>
109. Spielberger CD, Bruchon-Schweitzer M, Paulhan I. Inventaire d'anxiété État-Trait: Forme Y. Paris: ECPA, les Éditions du centre de psychologie appliquée; 1993.
110. Colloca L, Petrovic P, Wager TD, Ingvar M, Benedetti F. How the number of learning trials affects placebo and nocebo responses. *Pain*. nov 2010;151(2):430-9.

111. Data-Franco J, Berk M. The nocebo effect: a clinicians guide. *Aust N Z J Psychiatry.* juill 2013;47(7):617-23.
112. Jackson C. The General Health Questionnaire. *Occup Med.* 1 janv 2007;57(1):79-79.
113. Thvilum M, Brandt F, Almind D, Christensen K, Brix TH, Hegedüs L. Increased psychiatric morbidity before and after the diagnosis of hypothyroidism: a nationwide register study. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* mai 2014;24(5):802-8.
114. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JGP, et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* déc 2005;153(6):747-53.
115. Saravanan P, Visser TJ, Dayan CM. Psychological well-being correlates with free thyroxine but not free 3,5,3'-triiodothyronine levels in patients on thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2006;91(9):3389-93.
116. Holtmann G, Kriebel R, Singer MV. Mental stress and gastric acid secretion. *Dig Dis Sci.* 1 août 1990;35(8):998-1007.
117. Deligianni C, Mitsikostas D. EHMTI-0331. Q-No: a questionnaire to predict nocebo in outpatients seeking neurological consultation. *J Headache Pain.* 18 sept 2014;15(1):D14.
118. Mitsikostas DD. Nocebo in headache. *Curr Opin Neurol.* 2016;29(3):331-6.
119. Planès S, Villier C, Mallaret M. The nocebo effect of drugs. *Pharmacol Res Perspect.* avr 2016;4(2):e00208.
120. Lise Pelamatti. Évaluation de l'effet nocebo : étude descriptive en officine de ville. *Sciences pharmaceutiques.* 2017. <dumas-01695331>.
121. Hansen E, Zech N, Meissner K. [Placebo and nocebo : How can they be used or avoided?]. *Internist.* oct 2017;58(10):1102-10.
122. Blasi ZD, Harkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *The Lancet.* 10 mars 2001;357(9258):757-62.
123. Comité de suivi Lévothyroxine de l'ANSM. Etude épidémiologique sur le Lévothyrox [Internet]. 2018 mai. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr>
124. Hahn RA. The nocebo phenomenon: concept, evidence, and implications for public health. *Prev Med.* oct 1997;26(5 Pt 1):607-11.
125. Erciyas A. Effets indésirables du Levothyrox® nouvelle formule: l'hypothèse d'un effet nocebo est-elle acceptée par les médecins généralistes? :62.

Annexes

Annexe 1 : Rapport du 25 Janvier 2018 de l'enquête officielle sur le Levothyrox®,
Comité Technique de pharmacovigilance, ANSM



Bonjour, dans le cadre d'un travail universitaire à l'université de Lille (non commercial) et suite aux récentes affaires liées aux médicaments, je réalise une enquête anonyme. Je m'intéresse à votre relation avec les médicaments et leurs effets indésirables ainsi qu'à différents traits de votre personnalité.

Pour remplir les tableaux, lisez chaque phrase, puis marquez d'une croix, dans l'une des colonnes à droite, ce qui correspond le mieux.

La durée totale du questionnaire est de 5 minutes, merci par avance de votre participation.

Marine Petit

Pour commencer,

Vous êtes: Une femme Un homme

Vous avez: Entre 18 et 59 ans Entre 60 et 74 ans 75 ans ou plus

Première partie: Votre relation au médicament

Mettez une croix dans la case correspondante.

		Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
1	Je lis la notice avant de prendre un médicament					
2	J'ai déjà arrêté un médicament à cause d'effet(s) indésirable(s) par le passé					
3	Je demande à mon praticien de m'informer d'éventuels effets indésirables quand il me prescrit un médicament					
4	Je prends sérieusement en compte les effets indésirables rapportés dans la notice					

A		B
---	--	---

Énergique et vigoureux en parlant
(peut taper du poing sur la table
pour appuyer ses paroles).

Lent, pondéré, circonspect
dans sa façon de s'exprimer.

A		B
---	--	---

Veut que ses qualités de bon
travailleur soient reconnues
par les autres.

Uniquement soucieux d'être
content de lui, quoi que les
autres puissent en penser.

A		B
---	--	---

Rapide pour manger, marcher...

Fait les choses posément.

B		A
---	--	---

Prend les choses tranquillement.

Se mène la vie dure.

B		A
---	--	---

Cache ses sentiments.

Démonstratif dans ses sentiments.

B		A
---	--	---

A de nombreux centres d'intérêts.

Peu d'intérêts en dehors du
travail.

B		A
---	--	---

Satisfait de son travail,
content de sa situation.

Ambitieux de progresser plus
haut dans l'échelle sociale.

Troisième partie:

Quelques phrases que l'on utilise pour décrire son humeur sont données ci-dessous. Lisez chaque phrase, puis marquez d'une croix ce qui correspond le mieux à ce que vous ressentez **généralement**. Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur chaque proposition et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments habituels.

		Non	Plutôt non	Plutôt oui	Oui
1	Je me sens de bonne humeur, aimable.				
2	Je me sens nerveux (nerveuse) et agité(e).				
3	Je me sens content(e) de moi.				
4	J'aimerais me sentir aussi heureux(se) que les autres le paraissent.				
5	J'ai un sentiment d'échec.				
6	Je me sens reposé(e).				
7	J'ai tout mon sang-froid.				
8	J'ai l'impression que les difficultés s'accumulent à un tel point que je ne peux plus les surmonter.				
9	Je m'inquiète à propos de choses sans importance.				
10	Je suis heureux(se).				
11	J'ai des pensées qui me perturbent.				
12	Je manque de confiance en moi.				
13	Je me sens sans inquiétude, en sécurité, en sûreté.				
14	Je prends facilement des décisions.				
15	Je me sens incompetent(e), pas à la hauteur.				
16	Je suis satisfait(e).				
17	Des idées sans importance trottant dans ma tête me dérangent.				
18	Je prends les déceptions à cœur : je les oublie difficilement.				
19	Je suis une personne posée, solide, stable.				
20	Je deviens tendu(e) et agité(e) quand je réfléchis à mes soucis.				

Merci de votre participation.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : Petit
Prénom : Marine

Titre de la thèse : Effet nocebo et nouvelle formulation du Levothyrox® : à propos d'une étude en pharmacie d'officine

Mots-clés : Effet nocebo, Lévothyroxine, Levothyrox, Formulation, Pharmacien d'officine, bioéquivalence

Résumé :

Suite à la mise sur le marché de la nouvelle formulation du Levothyrox® en mars 2017, un pic inattendu de déclarations d'effets indésirables a mené au questionnement de la qualité pharmaceutique de la spécialité et de la bioéquivalence entre l'ancienne et la nouvelle formule (NF). Après une revue des hypothèses pouvant expliquer ce phénomène, nous avons introduit la notion d'effet nocebo, en particulier les acteurs entrant en jeu dans l'apparition de cet effet. Nous avons ensuite mené une étude en pharmacie d'officine, qui compare la sensibilité individuelle à l'effet nocebo des patients sous alternative au Levothyrox® NF à celle du reste de la population. Pour cela, nous avons utilisé un questionnaire formé de l'évaluation de sensibilité à l'effet nocebo de Mitsikostas, de l'auto-évaluation de Börtner évaluant le type de personnalité A ou B, et le questionnaire STAI-Y, évaluant le niveau d'anxiété. Notre étude ne permet pas de montrer une différence significative de sensibilité individuelle à l'effet nocebo entre les patients sous alternative au Levothyrox® NF et la population générale. Notre travail souligne l'importance du rôle du pharmacien dans la survenue ou non d'un effet nocebo, et donne des clés pour limiter ce phénomène au cours de l'exercice officinal.

Membres du jury :

Président : Monsieur Thierry DINE, Professeur des Universités en Pharmacie Clinique – Université de Lille
Praticien Hospitalier, CH Loos-Haubourdin

Directeur de thèse : Monsieur Damien LANNOY, Maître de conférences des Universités de pharmacie galénique – Université de Lille,
Praticien hospitalier, CHRU Lille

Membres extérieurs : Monsieur François DELECOURT, Praticien hospitalier,
Chef de service, Endocrinologue, GHICL

Madame Hélène CANAR, Docteur en Pharmacie,
Tourcoing