

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

**Soutenu publiquement le 23 Octobre 2020
Par Monsieur Xavier MARCEL-FOURRIER**

LÉVOTHYROXINE ET INNOVATION : UN TANDEM IMPOSSIBLE ?

Membres du jury :

Président :

Madame PERROY Anne-Catherine, Docteur en Pharmacie, Professeur en droit pharmaceutique, Faculté de Pharmacie, Université de Lille et Avocate, Cabinet Simmons & Simmons.

Directeur, conseiller de thèse :

Mme HAMOUDI Mounira, Docteur en Pharmacie et Maître de Conférences en Pharmacotechnie Industrielle, Faculté de Pharmacie, Université de Lille.

Membres extérieurs :

Madame LOUYS Hélène, Docteur en Pharmacie et Avocate, Affaires Pharmaceutiques Monde - Contentieux réglementaires, Les Laboratoires Servier.

Monsieur COUVREUR Stéphane, Docteur en Pharmacie, Pharmacien Responsable et Directeur Affaires Scientifiques, Laboratoire Zentiva.



Faculté de Pharmacie de Lille

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

☎ 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 :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
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 aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique

M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques

M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

I. CIV.	II. NOM	III. PRENOM	IV. LABORATOIRE
MME	CUCCHI	MALGORZATA	BIOMATHEMATIQUES
M.	DUFOSSEZ	FRANÇOIS	BIOMATHEMATIQUES
M.	FRIMAT	BRUNO	PHARMACOLOGIE, PHARMACOCINETIQUE ET
M.	GILLOT	FRANÇOIS	LEGISLATION ET DEONTOLOGIE PHARMACEUTIQUE
M.	MASCAUT	DANIEL	PHARMACOLOGIE, PHARMACOCINETIQUE ET
M.	ZANETTI	SEBASTIEN	BIOMATHEMATIQUES

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	V. BIOMATHEMATIQUES

Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

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

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance aux personnes qui ont contribué à la réalisation de cette thèse, et en particulier :

A Mounira Hamoudi, pour avoir acceptée de m'accompagner dès le départ dans mes questionnements sur le sujet, pour son exigence et sa rigueur dans l'analyse en profondeur de la problématique, son regard critique et argumenté sur les publications associées et surtout, pour son soutien indéfectible tout au long de la réalisation de cette thèse.

A Anne-Catherine Perroy, pour avoir acceptée de présider mon jury, pour son regard pointu des enjeux pharmaceutiques et juridiques, et pour sa bienveillance lors de nos échanges.

A Hélène Louys, pour avoir acceptée de faire partie de mon jury et ce comme une évidence, pour avoir participé au cours de nos nombreuses discussions passionnantes à la genèse de ce travail jusqu'à son issue au quotidien.

A Stéphane Couvreur, pour avoir accepté également d'être membre de mon jury, pour sa bienveillance, sa vision pragmatique et son analyse pointue des sujets d'innovation.

A mes parents, que je remercie pour leur soutien permanent tout au long de mes longues études, leurs encouragements sans faille, pour m'avoir fait confiance dans mes choix atypiques et leur présence à chaque étape importante.

A ma sœur, pour ses encouragements, ainsi que nos longues discussions autour de la place du patient dans le parcours de soin, qui ont guidés une partie de cette thèse.

A mes ami(e)s d'enfance et de pharma, pour les nombreux moments de joie et de sincérité passés ensemble, au travers leurs encouragements au fur et à mesure des années et leur bienveillance dans les moments difficiles.

A tous ceux qui ont contribué à me tendre la main tout au long de mon parcours académique, notamment Lydie et Patrice, Fabienne et Philippe.

Et enfin, à Lucile, la plus belle rencontre que j'ai pu faire à la faculté, qui est devenue ma partenaire de PACS et future partenaire de vie. Merci pour ta patience, ta générosité, ton soutien sans faille dans les projets que j'entreprends.

ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
Anti-Tg : Anticorps anti-thyroglobuline
Anti-TPO : Anticorps anti-peroxydase
ASC / AUC : Aire Sous la Courbe / Area Under the Curve
ATP : Adénosine triphosphate
BEI : Bioéquivalence Individuelle
BEM : Bioéquivalence Moyenne
CEPS : Comité Economique des Produits de Santé
DART : Dialogue, Access, Risk, Assesment
DCI : Dénomination commune internationale
DIT : Diiodotyrosine
EMA : European Medicine Agency
FDA : Food and Drug Administration
GAFAM : Google Amazon Facebook Apple Microsoft
GI : Gastro-intestinal
H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène
HTAs - Health technology Assessments
IPP : Inhibiteur de pompe à protons
K⁺ : Ion potassium
MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MIT : Monoiodotyrosine
mL : Millilitre
MTE : Marge thérapeutique étroite
mUI : Milli Unité Internationale ?
Na⁺ : Ion sodium
NDA : New Drug Application
NIS : Symporteur Na/I
OOP : Out Of Pocket
PK : Pharmacocinétique
rt3 : T3 Inverse
SEO : Search Engine Optimization
SNC : système nerveux central
T3 : Tri-iodotyronine
T4 : Thyroxine ou tétraiodotyronine
T4(L) ou (F)T4 : T4 libre
TBG : Thyroxine Binding Globulin
TBG : Thyroxine binding globuline
TBPA : Thyroxin Binding Pre Albumine
TFR : Tarif Forfaitaire de Responsabilité
Tg : Thyroglobuline
TPO : thyroperoxydase
TPP : Targeted Product Profil
TR : Récepteur nucléaire des hormones thyroïdiennes
TRH : Hormone thyroïdienne ou Thyrotrophin Binding Prealbumin
TSH : Thyroïdostimuline ou thyrotropine ou Thyroïd Stimulating Hormone

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	15
ABREVIATIONS	17
SOMMAIRE	19
LISTE DES FIGURES	21
LISTE DES TABLEAUX	23
INTRODUCTION	25
I. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA GLANDE THYROÏDE	27
1. Anatomie et histologie.....	27
2. Physiologie	28
3. Dysthyroïdies : définition, diagnostic, sémiologie, étiologie et traitement	34
II. LA LÉVOTHYROXINE : UN TRAITEMENT DE REFERENCE	45
1. Historique.....	45
2. La molécule et ses propriétés.....	51
3. Hormones T4 de substitution : analyse économique de trois pays atypiques	64
4. Tirosint® : dossier clinique	72
III. ETUDE EN VIE REELLE : VERS UN CHANGEMENT DE PARADIGME	77
1. Démarche expérimentale.....	78
2. Résultats.....	79
3. Personas	83
4. Enjeux.....	85
IV. UNE NOUVELLE ÈRE PROPICE À L'INNOVATION	87
1. Mutations historiques.....	87
2. Industriels pharmaceutiques et patient : nouveaux enjeux	90
3. La stratégie Patient Centricity	94
CONCLUSION GÉNÉRALE	103
BIBLIOGRAPHIE	105
ANNEXES	109

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Anatomie de la thyroïde (Larousse).
- Figure 2 : Histologie de la thyroïde (Histologie – Viabloga).
- Figure 3 : Structure des hormones thyroïdiennes (Physiologie et Exploration de la Thyroïde, Pr Azzoug).
- Figure 4 : Hormonosynthèse thyroïdienne (Pr GABORIT).
- Figure 5 : Hormonosynthèse thyroïdienne détaillée (Bioscience notes).
- Figure 6 : Boucle de rétro-contrôle hypothalamo-hypophysaire (Réseau-Naissance.fr).
- Figure 7 : Thermogenèse (Pr Gaborit).
- Figure 8 : Recommandations de l'HAS : diagnostic et prise en charge de l'hypothyroïdie frustr
- Figure 9 : Organigramme décisionnel. e.
- Figure 10 : Formule chimique de la Lévothyroxine sodique ou 3,5,3',5'tétraiodo-L-thyronine.
- Figure 11 : Synthèse des parts de marché en volumes.
- Figure 12 : Synthèse des parts de marché en valeur.
- Figure 13 : Prix d'un mois de traitement.
- Figure 14 : Parties prenantes.
- Figure 15 : Nombre de patients interrogés en fonction de leur classe d'âge et de leur pathologie.
- Figure 16 : Nombre de patients interrogés et ancienneté du diagnostic.
- Figure 17 : Nombre de patients ressentant les effets secondaires explicités.
- Figure 18 : Patient naïf à stabiliser.
- Figure 19 : Patient chronique difficile à stabiliser.
- Figure 20 : Patient chronique flexible.
- Figure 21 : Le-parcours-du-médicament (synergielyoncancer.fr).
- Figure 22 : Vagues successives d'innovation (HARGROVES).
- Figure 23 : Compréhension du parcours patient (POGORELC 2013)
- Figure 24 : Intégration du patient dans le cycle de développement d'un médicament (Parkinson's Disease Foundation).
- Figure 25 : Modèle DART (PRAHALAD et RAMASWAMY).

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Etiologie des hypothyroïdies.
Tableau 2 : T4 - Résumé de la pharmacocinétique (COLUCCI 2013).
Tableau 3 : Lévothyroxine et interactions médicamenteuses (COLUCCI 2013).
Tableau 4 : Résumé des interactions avec la lévothyroxine (SKELIN et al, 2017).
Tableau 5 : Marché Français lévothyroxine – Chiffre d'affaires (US \$).
Tableau 6 : Marché Français lévothyroxine – Parts de marché (volumes).
Tableau 7 : Marché Français lévothyroxine – Parts de marché (valeur).
Tableau 8 : Marché US lévothyroxine – Chiffre d'affaires (US \$).
Tableau 9 : Marché US lévothyroxine – Parts de marché (volumes).
Tableau 10 : Marché US lévothyroxine – Parts de marché (valeur).
Tableau 11 : Marché Italien lévothyroxine – Chiffre d'affaires (US \$).
Tableau 12 : Marché Italien lévothyroxine – Parts de marché (volumes).
Tableau 13 : Marché Italien lévothyroxine – Parts de marché (valeur).
Tableau 14 : AMM du Tirosint (CEPS).

INTRODUCTION

La lévothyroxine est encore à ce jour la molécule de choix pour le traitement de l'hypothyroïdie. Cette pathologie touche 3 à 4% de la population mondiale, ce qui en fait le deuxième trouble endocrinien le plus courant, juste derrière le diabète de type 2. Médicament essentiel pour des millions de personnes dans le monde, cette molécule est prise quotidiennement par 3 millions de patients en France.

L'hypothyroïdie est une maladie chronique nécessitant le respect à vie d'un traitement hormonal substitutif dont la marge thérapeutique est étroite. Un patient non stabilisé pourra ressentir de nombreux effets secondaires, relatifs à sa condition d'hyper ou d'hypo dosage en hormones. Avec une incidence de 0,26%, ce sont chaque année plus de 175 000 nouveaux patients qui sont diagnostiqués.

La première lévothyroxine synthétique a été mise sur le marché en 1958, le Synthroid® fabriqué à l'origine par les Laboratoires Flint. Depuis, la lévothyroxine a une histoire longue et mouvementée. L'essor des génériques dans les années 2004 n'a été que partiel, cela s'explique en partie par le scepticisme des prescripteurs face à la variabilité de l'uniformité de teneur de 80-120% et par les recommandations des autorités réglementaires de conserver la spécialité ayant permis au patient de s'équilibrer. Même après que la FDA et l'EMA aient enregistré plusieurs produits bioéquivalents, un produit de marque unique détient toujours la majeure partie des parts de marché, bien qu'il soit plus coûteux. Cette spécificité se retrouve aussi bien sur le marché US avec le Synthroid® et sur le marché Européen avec l'Euthyrox®, Lévothyrox® de son nom commercial Français.

La majorité des problèmes actuels entourant la lévothyroxine réside dans un grand nombre de rappels face à des non-conformités en termes de stabilité et d'uniformité de teneur, mais aussi aux nombreux facteurs de variabilité amenant à une biodisponibilité de 40 à 80% pour un médicament à marge thérapeutique étroite. En l'absence d'un médicament de référence unique pour comparaison, les études cliniques de bioéquivalence relatives ou alors de développement de formes dites hybrides ne sont pas facilitées. A cela vient s'ajouter les controverses autour des notions statistiques de bioéquivalence de moyenne et individuelle, ainsi que quelques scandales de santé publique en France mais aussi en Belgique ou en Nouvelle Zélande, la lévothyroxine ayant plusieurs fois fait l'objet d'une crise de confiance.

Face à ce constat, nous allons voir au travers de cette thèse si Lévothyroxine et Innovation relèvent d'un tandem impossible. Pour cela, nous rappellerons dans la première partie la physiopathologie de la glande thyroïde. La seconde sera consacrée à la Lévothyroxine : la compréhension de son historique, de ses propriétés, une analyse du marché actuel dans trois pays atypiques et un regard sur les études cliniques les plus récentes. Dans la troisième partie, une étude réalisée en vie réelle sera présentée, avec l'objectivation de points de douleurs remontés par les patients, la présentation des trois personas et les enjeux principaux. Enfin la quatrième et dernière partie sera dédiée à l'innovation, où nous passerons en revue les mutations historiques ayant conduit à un nouveau paradigme avec un patient désormais co-décideur dans le choix de sa solution thérapeutique, les industriels pharmaceutiques dont le modèle se trouve face à de nouveaux enjeux et enfin l'essor des stratégies replaçant le patient au centre, rendant possible le développement de nouvelles innovations complémentaires aux thérapies médicamenteuses, pour une approche systémique et holistique de leur pathologie.

I. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA GLANDE THYROÏDE

La glande thyroïde est une centrale de commande fondamentale chez beaucoup d'espèces. Afin d'appréhender en détails son fonctionnement, nous allons décrire dans un premier temps l'anatomie de la glande thyroïde, puis passer en revue les états physiopathologiques, et enfin décrire les méthodes actuelles de diagnostic.

Le descriptif anatomo-histologique ainsi physiologique sont basés sur les documents et travaux du Professeur Bénédicte GABORIT [1] et du Maître de conférences des universités-praticien hospitalier Antonia PEREZ-MARTIN [2].

1. Anatomie et histologie

La thyroïde est une glande endocrine, en forme de papillon, située en avant de la trachée à la base antérieure du cou. Formée de deux lobes reliés par un isthme, elle pèse entre 15 et 30g. Chaque lobe mesure environ 4 cm de longueur par 1 à 2 cm de largeur. Richement vascularisée, elle reçoit entre 80 et 120 mL de sang par minute.

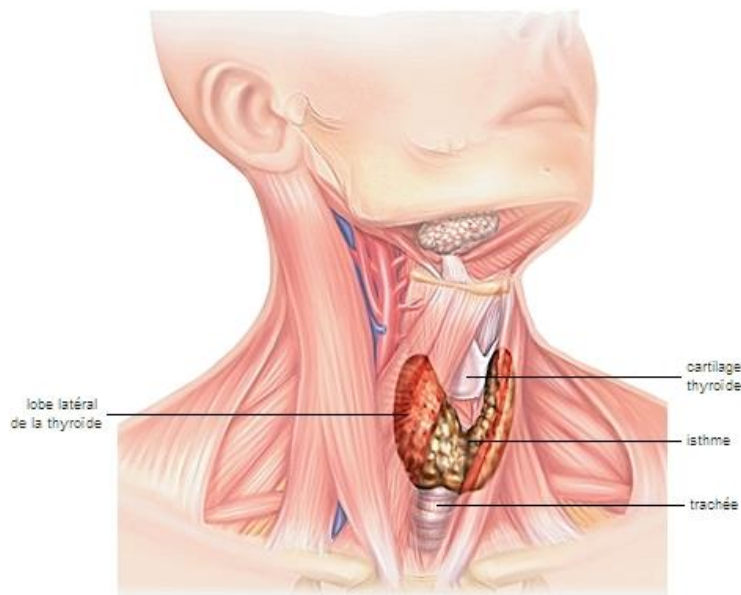


Figure 1 : Anatomie de la thyroïde (Larousse).

D'un point de vue histologique, la thyroïde comporte deux types de cellules :

- Les folliculaires : majoritaires
- Les cellules C : minoritaires (1 à 10% environ), responsables de la sécrétion de la calcitonine.

Les cellules folliculaires sont formées par un épithélium simple de thyrocytes qui délimite une cavité de stockage : l'espace folliculaire appelé colloïde.

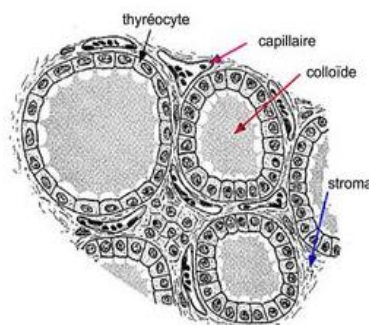


Figure 2 : Histologie de la thyroïde (Histologie – Viabloga).

Les thyrocytes sont des cellules bipolaires - pôle basal et pôle apical, responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Elles sont dites à double fonctionnement :

- Exocrine : vers la colloïde - substance gélatineuse où sont stockées ces hormones
- Endocrine : libération des hormones vers la circulation sanguine

C'est au niveau du pôle basal que l'iode nécessaire à l'élaboration des hormones thyroïdiennes va être capté, et au niveau apical qu'est présente la colloïde et plus spécifiquement la thyroglobuline, molécule également nécessaire à la formation des hormones thyroïdiennes.

Les cellules folliculaires ont un aspect différent selon le niveau d'activité physiologique de la glande : lors d'une forte activité, on observe une augmentation de volume des cellules accompagnée d'un rétrécissement de la cavité folliculaire. Lorsque la cellule est au repos, on observe des cellules aplaties et une colloïde en grande quantité.

2. Physiologie

- Structure des hormones thyroïdiennes

On considère usuellement qu'il existe 5 types d'hormones thyroïdiennes :

- La mono-iodotyrosine MIT
- La di-iodotyrosine DIT
- La tri-iodothyronine ou T3
- La T3 reverse
- Et la tétra-iodothyronine ou T4

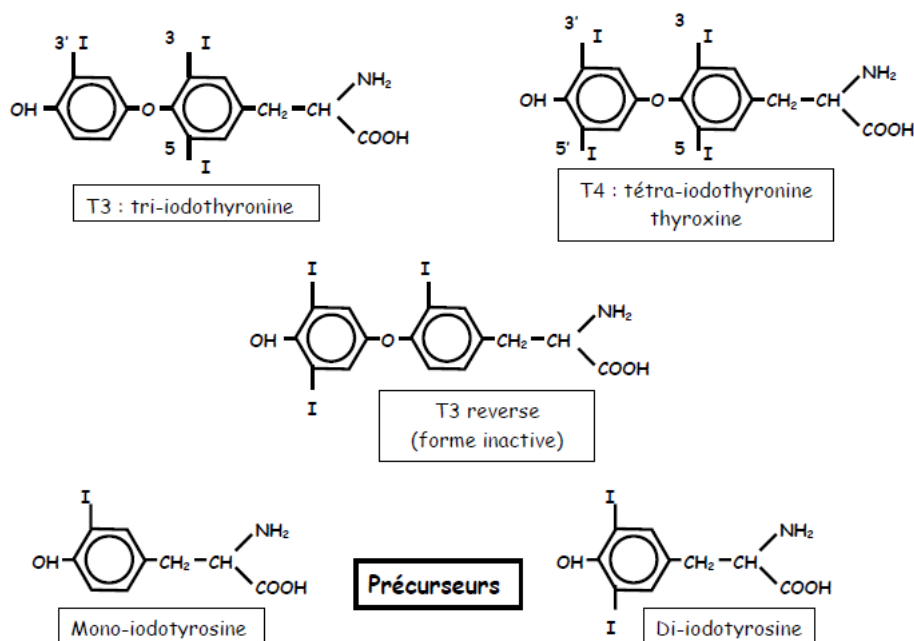


Figure 3 : Structure des hormones thyroïdiennes (Physiologie et Exploration de la Thyroïde, Pr Azzoug).

On peut ainsi voir que les hormones thyroïdiennes possèdent une même structure organique, à savoir la thyronine, formée par deux noyaux aromatiques reliés par un pont éther. C'est par le nombre et la place variable des atomes d'iode que les hormones se différencient entre elles.

- Hormonosynthèse

Comme annoncé précédemment, deux éléments sont indispensables à la synthèse des hormones thyroïdiennes : l'iode et la thyroglobuline.

L'iode est un oligo-élément relativement rare, dont les réserves sont faibles dans l'organisme (10 à 20 mg dans la thyroïde). Les besoins varient selon l'âge : de l'ordre de 100 µg/J chez l'enfant, 100 à 150 µg /J chez l'adolescent et l'adulte, et de 100 à 300 µg/J durant la grossesse et l'allaitement. La principale source d'approvisionnement réside donc au travers des apports alimentaires (poissons, crustacés, laitages et sels iodés). Depuis 1952, le sel de cuisine est supplémenté en iode (10 à 20 mg par kilo) mais les sels industriels ne le sont pas.

Mécanisme d'action de l'hormonosynthèse :

1. Captation au niveau basal des ions iodures apportés par l'alimentation, via un co-transporteur NIS ATP-dépendant (iode et sodium)
2. L'étape suivante nécessite la présence d'un enzyme spécifique lié à la membrane : la Thyroperoxydase (TPO), dont l'activité requiert la présence d'H₂O₂. En effet, l'iode est ensuite organifié grâce à la TPO et le l'H₂O₂ : cela forme des ions iodures I² qui sont transportés jusqu'au pôle apical
3. C'est alors que la thyroglobuline se lie aux I² afin de synthétiser dans un premier temps les précurseurs MIT / DIT, qui se coupleront pour donner les hormones T₃ et T₄ dans la colloïde.

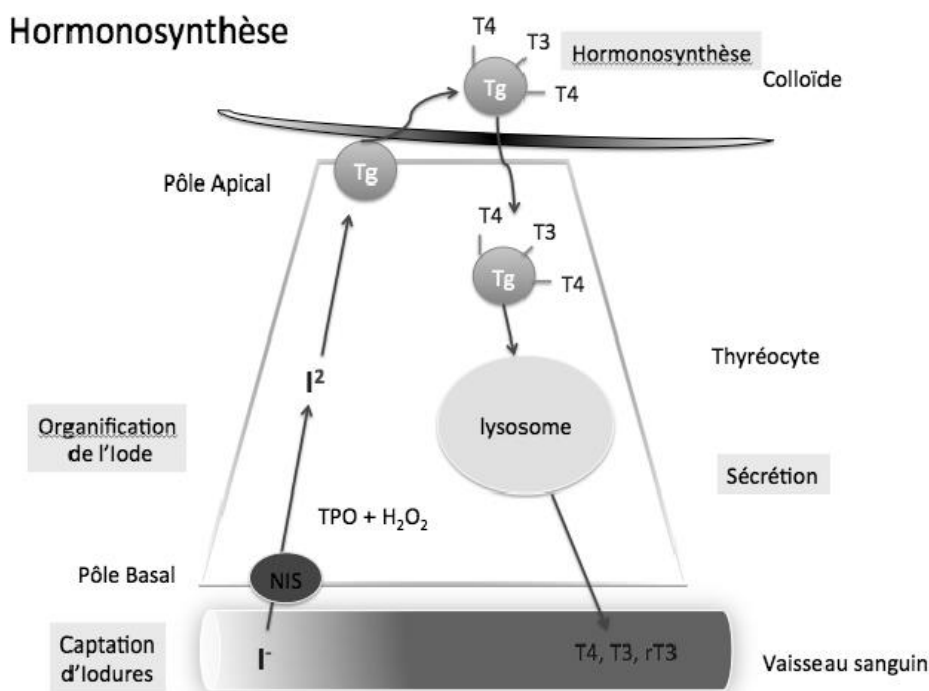


Figure 4 : Hormonosynthèse thyroïdienne (Pr GABORIT).

En cas de besoin d'hormones thyroïdiennes au niveau périphérique, la récupération se fera par le biais d'une pinocytose suivie d'une hydrolyse lysosomiale pour être libérées dans la circulation sanguine.

La thyroïde est sous le contrôle de l'hormone hypophysaire TSH (thyroid stimulating hormone) qui stimule, par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire (RTSH), toutes les étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes ainsi que la croissance de la glande. Cela est développé dans le chapitre intitulé régulation.

Dans la partie suivante liée aux pathologies thyroïdiennes, de nombreuses références seront faites à ce schéma, avec chacune des protéines RTSH, TPO, TG

susceptibles de se comporter comme un auto-antigène et d'être impliquée dans le développement des maladies thyroïdiennes auto-immunes [3].

Afin de parvenir à une représentation mentale la plus aisée possible et illustré le rôle majeur de la Thyroglobuline et de l'iode un second schéma plus détaillé de l'hormonosynthèse est repris ci-dessous.

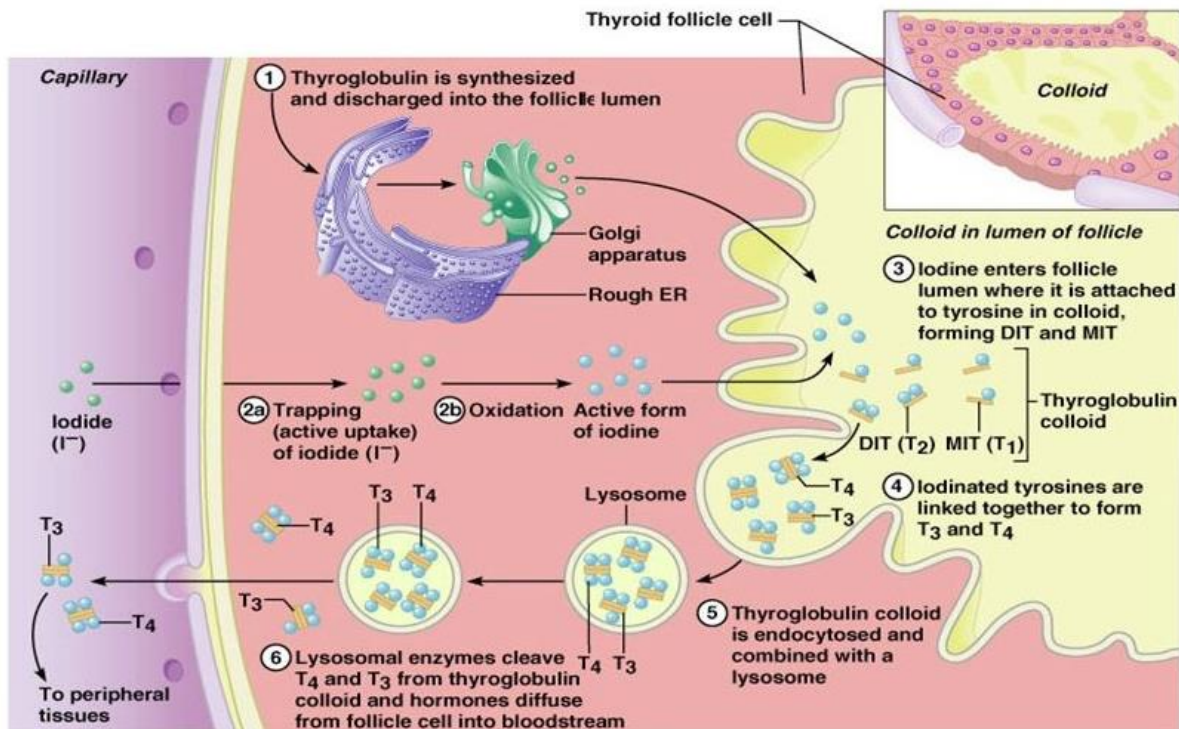


Figure 5 : Hormonosynthèse thyroïdienne détaillée (Bioscience notes).

- Distribution et métabolisme des hormones thyroïdiennes

Les réserves thyroïdiennes en hormones sont environ de deux mois, ce qui permet de pallier aux variations des apports.

Une fois dans la circulation sanguine, les hormones thyroïdiennes étant hydrophobes, elles sont liées à des protéines de transport :

- Spécifiques :
 - o TGB : la Thyroxin Binding Globulin (environ 60 à 75%)
 - o TBPA : la Thyroxin Binding Pre Albumin
- Non-spécifiques : albumine – pour une très faible partie

La T4 est une pro-hormone d'une durée de vie de 7 jours. La désiodation subit l'action d'enzymes périphériques spécifiques :

- La 5' désiodase : transforme la T4 en rT3, forme biologiquement inactive.
- La 5' désiodase : transforme la T4 en T3, forme biologiquement active, dont la durée de vie est de 24H

De plus, il existe plusieurs types de 5' désiodase :

- La 5' désiodase de type 1 : présente dans le foie, le rein, la thyroïde et de nombreux autres tissus périphériques. Elle est fortement modulée par l'état nutritionnel : T4 normale et T3 basse seront donc les signes d'un syndrome de dénutrition.
- La 5' désiodase de type 2 : présente dans le système nerveux central, l'hypophyse et la thyroïde. Son activité est majorée en cas d'hypothyroïdie de façon à couvrir les besoins du nerveux central en hormones actives.

On considère que 20% de la T3 est produite directement dans la thyroïde, tandis que les 80% restant proviennent de la transformation T4 en T3 par désiodation.

La dégradation des hormones thyroïdiennes se fait au niveau du foie et du rein, notamment par le biais d'une désiodation, désamination oxydative et sulfoconjugaison hépatique. L'élimination finale est essentiellement réalisée par excrétion biliaire.

Il est important de souligner que ses enzymes ayant une fonction oxydoréductase sont des sélénoprotéines, c'est-à-dire qu'elles contiennent du sélénium sous la forme d'un acide-aminé assez rare, la sélénocystéine. Un déficit pourra entraîner des dysthyroïdies.

- Régulation

Les hormones thyroïdiennes sont sécrétées par la thyroïde selon un mécanisme de rétrocontrôle par l'axe hypothalamo-hypophysaire.

- L'hypothalamus sécrète la TRH (thyroïd releasing hormone)
- La TRH stimule la sécrétion de la TSH (thyroïd stimulating hormone) par l'antéhypophyse
- La TSH agit à différents niveaux :
 - elle contrôle et stimule les différentes étapes de l'hormonosynthèse : capture de l'iode, iodation de la thyroglobuline, pinocytose, hydrolyse de la thyroglobuline et sécrétion hormonale
 - elle entretient le phénotype des thyrocytes en régulant l'expression et la synthèse de thyroglobuline, des pompes à iodures et de la thyroperoxydase
 - enfin, la TSH est un facteur de croissance pour la thyroïde.
- Les hormones thyroïdiennes vont avoir un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de TSH et de TRH.

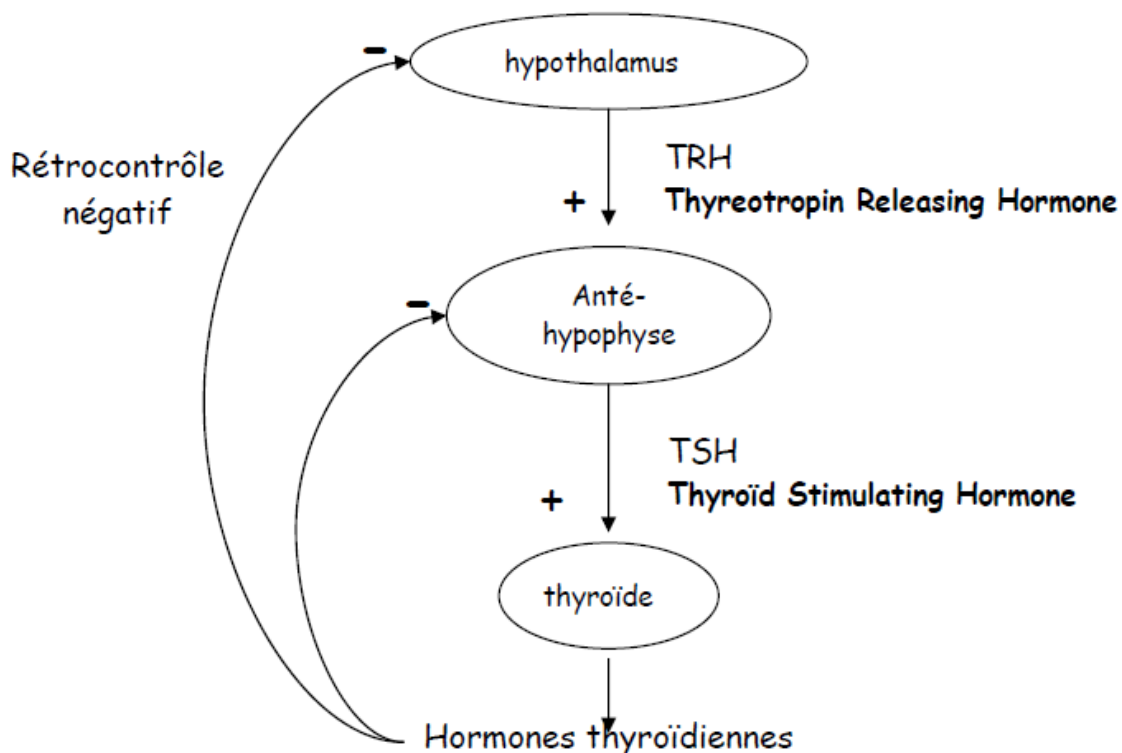


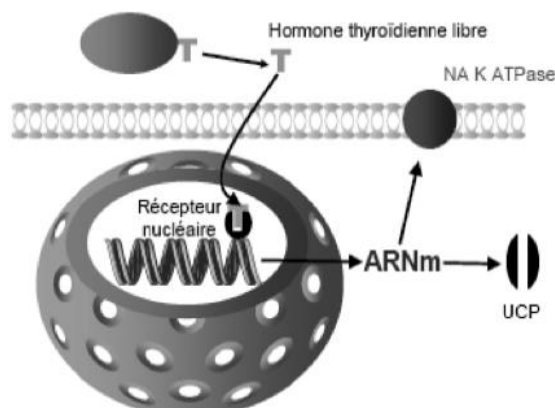
Figure 6 : Boucle de rétro-contrôle hypothalamo-hypophysaire (Réseau-Naissance.fr)

- Mécanismes d'action des hormones

Après passage transmembranaire, les hormones thyroïdiennes vont agir à deux niveaux :

- Sites d'actions nucléaires : majoritaires

La T3 se lie alors au niveau des récepteurs nucléaires : le complexe T3/récepteur entre dans le noyau, et participe alors à la régulation de l'expression génique avec libération d'ARNm et synthèse de protéines qui seront responsables de la majorité des effets biologiques développés ci-après.



Ex sur la thermogénèse : synthèse d'UCP (protéine impliquée dans la production d'ATP et de chaleur dans la mitochondrie)

Figure 7 : Thermogénèse (Pr Gaborit).

- Sites d'actions extra-nucléaires : minoritaires

La T3 exerce des actions membranaires avec un effet facilitateur du métabolisme cellulaire (potentialisation des récepteurs adrénergiques et des pompes ioniques, facilitation du passage de substrat énergétiques tels que le glucose et les acides aminés). Elle exerce également des effets au niveau de la mitochondrie avec augmentation de la calorigénèse.

- Effets biologiques

Effets sur la croissance et le développement :

Les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la croissance et au développement, en particulier pour le système nerveux central et pour l'os.

- Croissance et développement du système nerveux central

Sur le système nerveux central, leur rôle est primordial en particulier durant les premiers mois de vie. Elle participe aux mécanismes de maturation et de mise en place des connexions neuronales ainsi qu'à la myélinisation. Une carence durant cette période s'accompagne d'un retard mental pouvant être sévère (crétinisme). L'excès d'hormones thyroïdiennes est également délétère, la différenciation étant accélérée au détriment de la prolifération neuronale.

Chez l'adulte, les hormones thyroïdiennes participent également au fonctionnement du système nerveux central, l'hypothyroïdie pouvant s'accompagner d'un ralentissement et de somnolence, l'hyperthyroïdie étant caractérisée par une excitabilité et une irritabilité.

- Croissance et développement du squelette

Pendant la période fœtale, les hormones thyroïdiennes (HT) ne sont pas nécessaires à la croissance mais à la différenciation et à la maturation osseuse, leur absence s'accompagnant d'un retard d'apparition des centres d'ossification épiphysaires.

Durant la période postnatale, les HT deviennent indispensables à la croissance et continuent de contrôler la maturation et la différenciation osseuses. Elles agissent en synergie avec l'hormone de croissance (GH). Cette dernière favorise la chondrogénèse et la croissance du cartilage, tandis que les hormones thyroïdiennes permettent la maturation et une ossification du cartilage. En outre, elles favorisent la sécrétion de GH et potentialise les effets de l'IGF-1. L'hypothyroïdie durant l'enfance aboutit à un nanisme disharmonieux.

Chez l'adulte, les hormones thyroïdiennes sont également impliquées dans les phénomènes d'ostéosynthèse et de résorption osseuse, l'hyperthyroïdie s'accompagnant d'un risque d'ostéoporse.

Effets métaboliques :

- Métabolisme basal

Les hormones thyroïdiennes augmentent la thermogénèse obligatoire et la consommation d'oxygène. Ainsi, l'hypothyroïdie peut s'accompagner de frilosité tandis que l'hyperthyroïdie est caractérisée par une thermophobie.

- Métabolisme glucidique

Les hormones thyroïdiennes sont hyperglycémiantes (elles majorent l'absorption intestinale de glucides et favorisent la production éatative de glucose).

- Métabolisme lipidique

Les HT exercent un effet globalement hypocholestérolémiant. Si l'on regarde plus en détails, leurs effets le métabolisme lipidique sont complexes avec une augmentation de la synthèse de cholestérol mais également de sa dégradation hépatique, une plus grande expression des récepteurs pour le LDL cholestérol, une augmentation de la lipogénèse et de l'oxydation des acides gras libres. Aussi, devant toute hypercholestérolémie, il convient de rechercher des signes d'hypothyroïdie.

- Métabolisme protéique

Les hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse protéique mais ont également un effet catabolisant, qui devient prépondérant à doses supraphysiologiques.

- Métabolisme hydro minéral

Les hormones thyroïdiennes augmentent la filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal. L'hypothyroïdie s'accompagne ainsi d'œdème.

Effets tissulaires

Par leur action ubiquitaire, les hormones thyroïdiennes sont impliquées dans la régulation de très nombreuses fonctions tissulaires dont quelques exemples sont donnés ici :

- Au niveau cardiaque : effet chronotrope positif et inotrope positif
- Au niveau musculaire : les hormones thyroïdiennes contrôlent la contraction et le métabolisme de la créatine. Une carence s'accompagne d'une augmentation de volume des muscles squelettiques (infiltrés par des substances mucoïdes). L'hyperthyroïdie s'accompagne d'une hyperexcitabilité musculaire et d'une amyotrophie dans les formes sévères. Les anomalies de la contraction étaient autrefois évaluées par le réflexogramme achilléen et la mesure du temps de demi relaxation (<220 ms dans l'hyperthyroïdie et > 400 ms en cas d'hypothyroïdie).
- Au niveau digestif : les hormones thyroïdiennes favorisent le transit
- Au niveau hématopoïétique : les hormones thyroïdiennes participent à la régulation de l'hématopoïèse et du métabolisme du fer, l'hypothyroïdie s'accompagnant d'une anémie.

3. Dysthyroïdies : définition, diagnostic, sémiologie, étiologie et traitement

L'état caractérisé par un fonctionnement normal de la thyroïde est qualifié d'euthyroïdie.

La maladie thyroïdienne revêt plusieurs formes. Cependant, les principaux états qui se présentent dans les maladies thyroïdiennes sont l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie : on parle alors de diagnostic fonctionnel.

Les troubles auto-immuns de la thyroïde comme la maladie de Graves et la thyroïdite chronique d'Hashimoto peuvent être en cause. Les affections thyroïdiennes peuvent aussi avoir d'autres étiologies comme l'hypothyroïdie primaire qui est la plus fréquente, et d'autres moins fréquentes telles que des nodules thyroïdiens, de cancers de la thyroïde, de thyroïdites « normales » et thyroïdites subaiguës.

Nous allons donc détailler dans un premier temps les deux états d'hyper et hypothyroïdie, puis présenter quelques causes potentielles de ces dérèglements ^[3] ^[5].

- L'hypothyroïdie

Définition : c'est une affection caractérisée par une diminution de l'activité thyroïdienne et donc une faible production des hormones T4 et T3.

La sémiologie générale d'une hypothyroïdie comporte :

- un syndrome d'hypométabolisme : asthénie physique et psycho-intellectuelle, somnolence, hypothermie, frilosité acquise, constipation acquise (à différencier de symptômes anciens), bradycardie, prise de poids modeste contrastant parfois avec une perte d'appétit
- une atteinte cutanée et des phanères : la peau est pâle ou jaunâtre (carotinodermie par baisse de transformation du carotène en vitamine A), sèche et squameuse, dépilée, la transpiration est diminuée, les cheveux sont secs et cassants, les lèvres peuvent être cyanosées

- un myxoœdème cutanéomuqueux : la peau est infiltrée et épaissie au niveau :
 - o de la face dorsale des mains (syndrome du canal carpien) et des pieds, des paupières (le matin au réveil surtout) et de l'ensemble du visage, pouvant donner un aspect de « faciès lunaire »
 - o laryngé (voix rauque), de la trompe d'Eustache (hypoacousie), de la langue (macroglossie et ronflements) ;
- une atteinte neuromusculaire : un enraidissement, des crampes et myalgies ; plus rarement : tendinites, arthralgies, neuropathies périphériques, syndrome cérébelleux
- un retentissement endocrinien :
 - o une galactorrhée rare
 - o des troubles des règles (oligoménorrhée, ménorragies, anovulation)
 - o des troubles de la libido.

À noter qu'en cas d'hypothyroïdie fruste, les symptômes sont modestes ou absents.

Le déficit peut être dû :

- à une atteinte de la glande thyroïde elle-même (insuffisance thyroïdienne primitive ou hypothyroïdie primaire ou hypothyroïdie périphérique) ;
- à une atteinte hypothalamo-hypophysaire (insuffisance thyrotrope ou hypothyroïdie secondaire ou hypothyroïdie centrale).

Diagnostic :

- Hypothyroïdie primaire : c'est la forme la plus fréquente. La prévalence de l'hypothyroïdie est plus importante chez les femmes (7,5 % des femmes contre 3 % des hommes), chez les sujets âgés (10 %), en cas de syndrome de Turner ou de trisomie 21 ou de diabète auto-immun.

Le diagnostic d'atteinte primitive de la glande thyroïde repose sur une augmentation de la TSH (par levée du rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes sur les cellules thyrotropes hypophysaires).

Le diagnostic repose donc d'abord sur le dosage de la TSH. Le dosage de thyroxine libre sera fait dans un second temps, si la TSH est élevée, afin de permettre d'affiner le diagnostic :

- si la T4 libre (T4L ou FT4) est normale, il s'agit d'une hypothyroïdie fruste (ou hypothyroïdie infraclinique) ; dans ce cas, la TSH est peu élevée, le plus souvent entre 4 et 10 mUI/l
- si la T4 libre est basse, il s'agit d'une hypothyroïdie patente ; la TSH est alors plus élevée, supérieure à 10 mUI/l.
- Hypothyroïdie avec atteinte hypothalamo-hypophysaire : il s'agit alors d'une insuffisance thyrotrope. Dans ce cas, la T4L est toujours basse. La TSH est, quant à elle :
 - soit basse ou normale, en tout cas inadaptée à la valeur basse de T4L (ce qui témoigne de l'origine hypophysaire) ;
 - soit légèrement élevée (mais inférieure à 10–12 mUI/l) : dans ce cas, la TSH est immunoréactive (donc dosable) mais biologiquement inactive ; elle contraste avec une T4L franchement basse. Ce tableau biologique évoque plutôt une atteinte hypothalamique.

Deux cas particuliers vont être développés de façon succincte : il s'agit de l'hypothyroïdie congénitale et de l'hypothyroïdie durant la grossesse.

- Hypothyroïdie et grossesse

Au premier trimestre d'une grossesse normale, la TSH est abaissée et la T4L souvent à la limite supérieure de la normale. Dans un second temps, alors que la TSH se normalise, la T4L peut baisser et rester basse durant toute la durée de la grossesse. Ce profil biologique (TSH normale et T4L basse) peut faire conclure à tort à une insuffisance thyroïdienne. Comme toujours et surtout pendant la grossesse, le diagnostic d'hypothyroïdie primaire repose sur une élévation de la TSH.

Une insuffisance hormonale peut conduire à deux types de complications :

- maternelles : l'hypothyroïdie non supplémentée durant la grossesse peut occasionner une hypertension artérielle, une pré-éclampsie, une fausse couche, une hémorragie du post-partum
- fœtales : au premier trimestre de la grossesse, la thyroïde fœtale n'est pas fonctionnelle ; le développement du système nerveux fœtal est donc dépendant des hormones maternelles durant cette période. Ainsi, l'hypothyroïdie maternelle peut engendrer des troubles du développement neuro-intellectuel de l'enfant (même en cas d'hypothyroïdie maternelle fruste) ; une hypotrophie est également possible.

Ce dernier exemple permet de faire la transition avec le second état particulier : l'hypothyroïdie congénitale.

- Hypothyroïdie congénitale :

En France, l'hypothyroïdie néonatale est systématiquement dépistée à la naissance ; elle représente un cas pour 3 500 des naissances. Cependant, la fréquence a augmenté sur les dernières décennies, principalement en raison d'une évolution du seuil de TSH, pour atteindre un cas pour 2 500 naissances sur les dernières années.

Le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale est réalisé de manière systématique à 72 heures de vie, par ponction capillaire au niveau du talon : quelques gouttes de sang sont déposées sur papier buvard pour mesure de la TSH. Seules les hypothyroïdies primaires sont dépistées ainsi.

Une information claire et compréhensible doit être donnée aux parents.

Les principales causes d'hypothyroïdies congénitales sont les dysgénésies thyroïdiennes (athyréose et thyroïde ectopique) et les hypothyroïdies « glande en place » (hypoplasie de la thyroïde ou goitre par trouble de l'hormonogénèse).

Avant l'ère du dépistage, cette affection était responsable, en l'absence de traitement, d'un retard psychomoteur important et irréversible, et d'une ostéodystrophie avec retard de croissance.

Depuis le dépistage, les enfants sont vus à l'âge de quelques jours et la clinique de l'hypothyroïdie est alors discrète : ictère prolongé, constipation, hypotonie, pleurs rauques, difficulté à la succion, fontanelles larges (en particulier la postérieure), hypothermie.

Etiologies : le tableau ci-dessous résume les différentes causes pouvant mener à un tableau clinique hypothyroïdien.

Sans goitre	Avec goitre
Thyroïdites lymphocytaires : – atrophique – du <i>post-partum</i>	Thyroïdites lymphocytaires : – Hashimoto – du <i>post-partum</i> Thyroïdite de Riedel Thyroïdite de De Quervain
Iatrogènes : – post-iode radioactif – post-radiothérapie – traitement médicamenteux	Iatrogènes : – traitements médicamenteux – antithyroïdiens de synthèse
Congénitale : ectopie et athyréose	Congénitale : anomalie de l'hormonosynthèse
Insuffisance thyroïdienne	Carence en iode
Syndrome de résistance à la TSH	Infiltration métastatique

Tableau 1 : Etiologie des hypothyroïdies.

Pour les besoins de la thèse, nous allons développer uniquement l'étiologie la plus fréquente, à savoir la Thyroïdite d'Hashimoto [3].

Thyroïdite d'Hashimoto :

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

Elle est due à une infiltration lymphocytaire du parenchyme thyroïdien secondaire à une réaction auto-immune survenant sur un terrain génétique particulier (complexe majeur d'histocompatibilité) et est probablement favorisée par des facteurs environnementaux (mal connus).

Initialement euthyroïdienne et asymptomatique (TSH normale), la thyroïdite évolue au cours du temps vers l'hypothyroïdie par destruction progressive des thyrocytes (élévation progressive de la TSH). La thyroïdite peut s'associer à d'autres atteintes auto-immunes personnelles ou familiales : vitiligo, diabète de type 1, insuffisance surrénalienne ou ovarienne, polyarthrite rhumatoïde, anémie de Biermer, maladie cœliaque, etc. Dans ce cas, le patient présente une polyendocrinopathie auto-immune.

Traitements :

Le traitement repose sur l'emploi de T4, commercialisée sous forme de lévothyroxine (L-T4) : Lévothyrox®, comprimés à 25, 50, 75, 100, 150, 175, 200 µg. Dans de rares indications, il est possible d'employer la L-Thyroxine® solution buvable (1 goutte = 5 µg) (rarement utilisée chez l'adulte) ou solution injectable (ampoule de 200 µg) — en cas de coma myxœdémateux ou d'impossibilité à avaler.

La T4 peut être associée à la T3 dans l'Euthyral® et la T3 peut être utilisée seule dans Cynomel®. Ces traitements sont rarement indiqués.

Les besoins en hormones thyroïdiennes sont en moyenne de 1 à 1,5 µg/kg par jour mais ils sont fonction de la profondeur de l'hypothyroïdie.

- Hypothyroïdie primaire :

Le bon équilibre thérapeutique d'une hypothyroïdie primaire s'apprécie sur la TSH, seule. La valeur normale de TSH est inférieure à 4 mUI/l. Toutefois, la TSH se situe plutôt entre 0,4 et 2,5 mUI/l chez la majorité des personnes (95^{èmes} percentiles des sujets témoins sans goitre visible ni antécédents de pathologie thyroïdienne, sans anticorps antithyroïdiens détectables et sans médicaments pouvant interférer avec la fonction thyroïdienne).

Ainsi, les objectifs sont les suivants :

- en situation standard et pour une parfaite euthyroïdie : TSH entre 0,5 et 2,5 mUI/l
- chez la femme enceinte, la TSH doit être inférieure à 2,5 mUI/l. Au cours du premier trimestre de la grossesse, les besoins en lévothyroxine augmentent d'environ 25 à 50 %. Les posologies doivent donc être augmentées dès le diagnostic de grossesse puis la TSH doit être surveillée tous les mois pour la maintenir inférieure à 2,5 mUI/l. Le traitement par lévothyroxine est justifié dès lors que la TSH est > 3 mUI/l
- en cas d'hypothyroïdie congénitale, la prise en charge repose sur la prescription quotidienne substitutive à vie de L-thyroxine, initialement à une posologie supérieure ou égale à 10 µg/kg par jour. La mise en route précoce du traitement (avant 12–15 jours) et à posologie adéquate (> 10 µg/kg par jour) a transformé le pronostic de cette affection : il n'y a plus de retard mental et la croissance est normale.

En cas d'hypothyroïdie fruste, les besoins en hormones thyroïdiennes sont inférieurs et se situent entre 25 et 75 µg par jour. Cependant, il convient de distinguer 3 cas de figure ^[4] :

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

Dans tous les cas, le surdosage chronique en lévothyroxine doit être évité du fait des risques osseux et cardiovasculaires de la thyrotoxicose.

La TSH sera contrôlée 6 à 8 semaines après le début du traitement (ou 6 à 8 semaines après avoir atteint la posologie théoriquement efficace en cas de traitement progressif).

La contrôler trop tôt amènerait à des augmentations trop rapides des posologies de lévothyroxine et donc à un risque de surdosage. Une fois l'objectif de TSH obtenu, elle est contrôlée à 6 mois puis annuellement.

- Insuffisance thyroïdienne :

Les modalités thérapeutiques sont identiques mais la surveillance biologique différente. La TSH ne doit pas être utilisée pour surveiller et adapter le traitement. En effet, en cas d'insuffisance thyroïdienne, la TSH est souvent effondrée lors d'une substitution correcte, ce qui peut induire en erreur.

La surveillance et l'adaptation du traitement reposent donc ici seulement sur le dosage de la T4L. Pour que l'insuffisance thyroïdienne soit bien substituée, la T4L doit être dans le milieu ou dans le tiers supérieur de la normale, en s'assurant que la T3L est dans la normale.

- L'hyperthyroïdie

Définition : c'est une affection caractérisée par une production excessive d'hormones thyroïdiennes T4 et T3.

L'hyperthyroïdie constitue l'ensemble des troubles liés à l'excès d'hormones thyroïdiennes au niveau des tissus cibles ; on parle de syndrome de thyrotoxicose, auquel s'associent des troubles variés selon l'étiologie.

La prévalence est élevée mais variable selon les pays (0,2 à 1,9 % toutes causes confondues). Le sex-ratio est d'environ 7 (femme/homme).

Diagnostic : La TSH est effondrée, sauf dans certaines étiologies exceptionnelles (examen à demander en première ligne d'après l'HAS).

L'élévation de la T4 libre ou de la T3 libre (il existe des hyperthyroïdies à T3 seule élevée) permet d'apprécier l'importance de la thyrotoxicose. Ces dosages sont demandés en seconde intention, en fonction du résultat de la TSH et du contexte clinique (d'après l'HAS).

Sémiologie : l'intensité des manifestations cliniques dépend du degré de la thyrotoxicose, de sa durée et du terrain. C'est l'association de plusieurs troubles qui fait évoquer le diagnostic.

Par ordre de fréquence décroissant, on trouve les manifestations suivantes :

- 1) Troubles cardiovasculaires :
 - une tachycardie régulière, sinusale, exagérée lors des efforts et des émotions, persistant au repos, avec palpitations et parfois dyspnée d'effort
 - une augmentation de l'intensité des bruits du cœur (éréthisme), avec parfois un souffle systolique de débit
 - un pouls vibrant, une élévation de la pression artérielle systolique
- 2) Troubles neuropsychiques :
 - une nervosité excessive, une agitation psychomotrice et une labilité de l'humeur
 - un tremblement fin et régulier des extrémités
 - une fatigue générale
 - insomnie.
- 3) Thermophobie : hypersudation, avec les mains chaudes et moites
- 4) Amaigrissement : rapide et souvent important, contrastant avec un appétit conservé ou augmenté (polyphagie) et rarement suivi d'une prise paradoxale de poids lorsque la polyphagie « dépasse » l'hypercatabolisme
- 5) Troubles intestinaux : accélération du transit

Etiologies : une fois le diagnostic de thyrotoxicose établi, se pose la question de son origine car les causes sont nombreuses. Parfois, le diagnostic est évident cliniquement (présence d'une orbitopathie, par exemple) ; dans d'autres cas, le diagnostic s'appuie sur des examens complémentaires.

Les causes les plus fréquentes sont en Europe, par ordre décroissant :

- la maladie de Basedow
- le goitre multinodulaire toxique
- l'adénome toxique.

Pour les besoins de la thèse nous n'allons développer que la forme la plus fréquente d'hyperthyroïdie : la maladie de Basedow.

Maladie de Basedow, aussi appelée Maladie de Graves, est une maladie auto-immune due à des anticorps stimulant le récepteur de la TSH, survenant sur un terrain génétiquement prédisposé, parfois associée à d'autres maladies auto-immunes et qui elle évolue spontanément par poussées, suivies de rémissions. Il s'agit de la plus fréquente des causes d'hyperthyroïdie. Elle atteint dans certaines séries 1,9 % des femmes et 0,4 % des hommes (soit 1 % de la population). Elle touche surtout la femme jeune.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont celle d'un syndrome hyperthyroïdie associé à un goitre et une exophtalmie.

En effet, « Il existe un tropisme particulier des hormones thyroïdiennes et des anticorps antithyroïdiens pour les muscles oculomoteurs, les muscles des paupières et la graisse orbitaire »^[6]. Sous l'effet de la stimulation hyperthyroïdienne, les muscles deviennent inflammatoires et gonflent. C'est ce qui explique à la fois l'exophtalmie – les muscles gonflés et la graisse enflammée repoussent l'œil vers l'extérieur – mais aussi la douleur qui peut être observée, ainsi que les atteintes visuelles. « L'infiltration inflammatoire des muscles autour de l'œil peut limiter les mouvements de l'œil et entraîner une diplopie : les deux yeux ne bougent plus simultanément et le cerveau reçoit deux images non superposables. » Les muscles sont parfois tellement gonflés qu'ils provoquent une compression du nerf optique (neuropathie optique compressive).

Traitements :

A ce jour aucun traitement curatif n'existe, bien que des recherches soient en cours notamment dans la Maladie de Basedow avec une approche immunologie^[7]. Aussi, l'attitude thérapeutique varie-t-elle selon les pays et le profil du patient.

En France, l'attitude habituelle dans les formes non compliquées est un traitement médical pendant 1 à 2 ans à base d'Antithyroïdiens de synthèse. Ce sont des dérivés des thiourées (Néomercazole[®] /Proracyl[®] /Basdène[®] /Thyrozol[®]). Ils ont plusieurs modes d'action :

- ils inhibent la synthèse hormonale par blocage de la thyroperoxydase
- ils n'empêchent pas la sécrétion des hormones thyroïdiennes déjà synthétisées
- un délai de 10 à 15 jours est nécessaire à leur action

Une dose d'attaque est prescrite puis, soit des doses dégressives en fonction des résultats, soit un maintien de fortes doses en ajoutant de la lévothyroxine pour compenser l'hypothyroïdie iatrogène.

Après ATS, la rechute survient dans 40 à 60 % des cas, surtout dans la première année. Si une rechute survient : proposition de traitement radical, soit par chirurgie en cas de gros goitre, soit par radio-iode, avant tout indiqué chez les personnes âgées ou ayant récidivé après thyroïdectomie, mais de plus en plus utilisé à tout âge sauf contre-indication.

Aux États-Unis, pour des raisons médico-économiques, le radio-iodé est souvent utilisé en première intention, quel que soit l'âge du patient.

Dans tous les cas, la surveillance des patients doit être prolongée : des récurrences ou une hypothyroïdie peuvent survenir des années après l'épisode initial.

Les figures ci-dessous illustrent sous forme d'organigramme décisionnel clinique les dérèglements thyroïdiens.

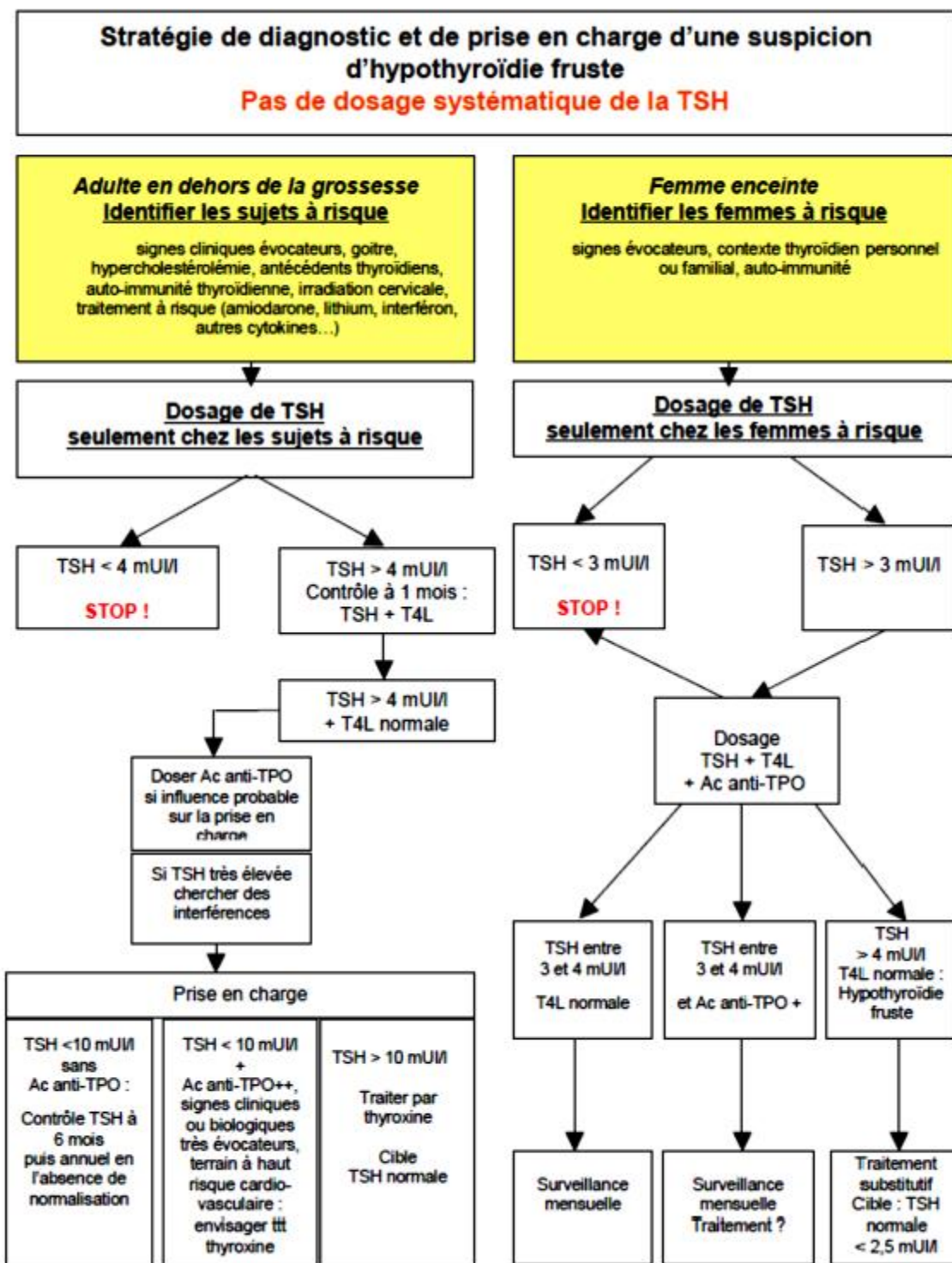


Figure 8 : Recommandations de l'HAS : diagnostic et prise en charge de l'hypothyroïdie fruste

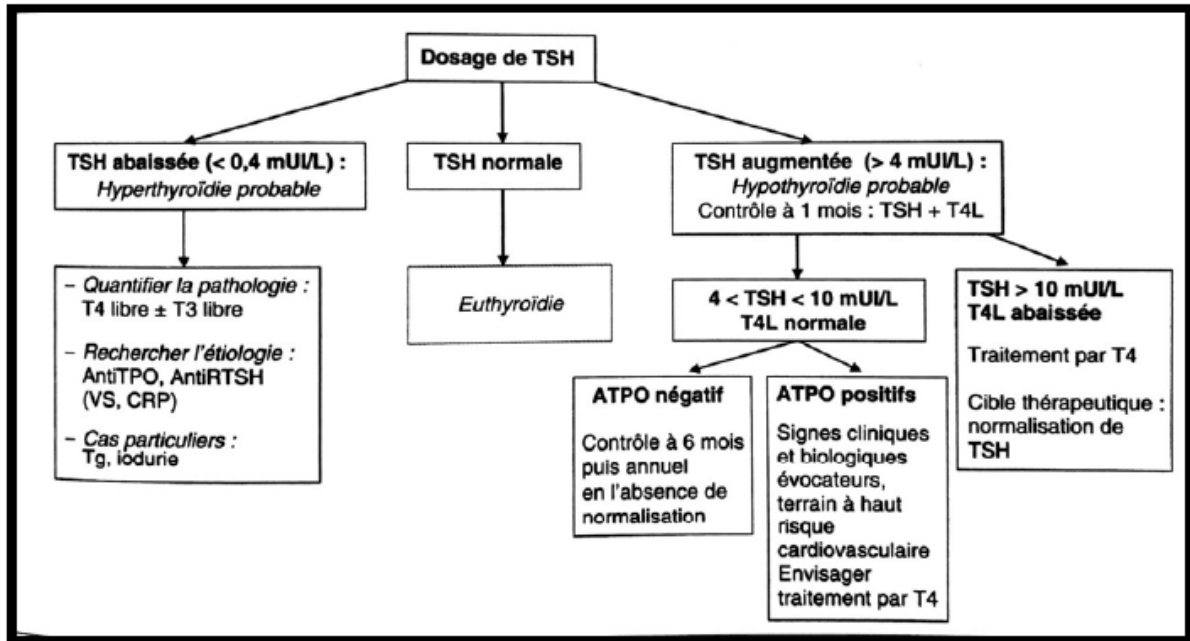


Figure 9 : Organigramme décisionnel

Conclusion

La glande thyroïde est une centrale de commande sensible, qui permet de réguler de très nombreuses fonctions corporelles. Les différentes pathologies liées à des dysfonctionnements entraînent un bouleversement dans la vie quotidienne, avec de nombreux retentissements sémiologiques, aussi bien au niveau du système cardiaque, du système psychique et intestinal par exemple. Les diagnostics sont aujourd'hui plutôt bien réalisés, avec comme point d'orgue la mesure de la TSH comme biomarqueur spécifique.

Les professionnels de santé accordent aussi une importance relative au tableau clinique du patient ainsi qu'à la mesure des autres biomarqueurs que sont la T4, T3 ou encore les TRAKS (Ac anti-récepteurs TSH) et les Ac anti-TPO.

Une fois le diagnostic posé, l'approche thérapeutique réside le plus souvent dans la mise en place d'un traitement à base de Lévothyroxine, analogue de la T4 physiologique. Le second chapitre de cette thèse va être consacré à cette dernière.

II. LA LÉVOTHYROXINE : UN TRAITEMENT DE REFERENCE

1. Historique

a) Découverte

D'un point de vue chronologique^[10], la première démonstration d'usage de la Lévothyroxine remonte à 1891. En effet, jeune médecin anglais, George MURRAY, avait suggéré pour la première fois d'injecter aux patients atteints de myxœdème (hypothyroïdie sévère) un extrait de thyroïde de mouton. Il n'avait alors que très peu de soutien de la part du corps médical^[9]. Sa patiente ayant néanmoins survécu plus de trente ans, la pertinence de son traitement a été reconnue. De nouvelles expérimentations réalisées ensuite ont permis de constater que les patients pouvaient prendre les extraits de thyroïde de mouton par voie orale et obtenir le même effet.

C'est en 1914 que le biochimiste KENDALL^[11] isole l'hormone thyroïdienne sous forme cristallisée, bien que ce fut le chimiste britannique HARINGTON qui synthétisa l'hormone et corrigea la description de KENDALL de sa structure chimique et de sa formule une décennie plus tard, en 1927.

HARINGTON a également démontré que bien que la thyroxine naturelle soit un mélange racémique des formes lévo et dextro du produit chimique, c'était la forme lévo qui avait une plus grande activité physiologique.

Il est alors intéressant de souligner qu'à l'époque, malgré l'émergence de formes synthétiques, la demande publique en thyroxine porcine demeure persistante, avec une perception plus naturelle de cette dernière. A ce jour, la France est l'unique pays interdisant la commercialisation de cette forme non-synthétique.

La première lévothyroxine synthétique a été mise sur le marché en 1958 : le Synthroid® fabriqué à l'origine par les Laboratoires Flint. L'histoire du Synthroid® est assez atypique et mérite d'être développée.

b) Le blockbuster : Synthroid®

N'ayant jamais reçu de protection par brevet, Synthroid® a été distribué sans compétition majeure pendant environ 40 ans^[8]. Depuis sa création, la production et la distribution de Synthroid® ont changé de mains plusieurs fois. En 1990, Flint Laboratories avait été acquis par Boots Company, Inc. En 1995, Knoll Pharmaceuticals a acquis la branche pharmaceutique de Boot. Toutes deux sont devenues des filiales de BASF AG. Puis en 2001, Abbott Laboratories a acquis BASF AG et est devenu le distributeur actuel.

Sur le plan réglementaire, étant donné que le Synthroid® était similaire aux médicaments thyroïdiens naturels précédemment utilisés, il a été protégé par la FDA au titre des « droits acquis ». Cela est accordé pour des produits qui ont été approuvés par la FDA avant la loi de 1938 sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques, qui exigeait que les nouveaux médicaments passent les tests de sécurité et d'efficacité.

Face à de nombreux patients présentant des signes de dysthyroïdies, ainsi qu'à de nombreux rappels de lots suite à des non-conformités en uniformité de teneur, la FDA a pris une mesure qui demeurera historique : la lévothyroxine est désormais "un nouveau médicament" le 14 août 1997.

Dès lors, cela signifiait que tous les fabricants de lévothyroxine étaient tenus de soumettre une demande de nouveau médicament (NDA New Drug Application), nécessitant des études cliniques approfondies, à la FDA avant le 14 août 2000. La FDA ayant conscience de la nécessité médicale de la lévothyroxine, a permis aux fabricants qui étaient déjà sur le marché de poursuivre la distribution de lévothyroxine pour tout en travaillant sur la mise en conformité réglementaire.

Néanmoins, dans l'optique d'éviter le processus NDA rigoureux, qui nécessite des essais cliniques pour l'innocuité et l'efficacité, la société Knoll a demandé en 1997 à la FDA l'obtention du statut GRAS/E (Generally Recognised As Safe and Effective).

Ce by-pass réglementaire est accordé aux médicaments commercialisés en vertu des réglementations FDA précédentes (qui ne nécessitaient pas d'essais cliniques pour l'innocuité et l'efficacité) et qui en raison de leur longévité d'utilisation et leur innocuité, peuvent éviter de réaliser des essais cliniques.

La réponse de la FDA n'interviendra que 4 ans plus tard, le 26 Avril 2001 : « Synthroid® ne peut généralement pas être reconnu comme sûr et efficace car il n'a pas de composition fixe" et que "Synthroid® a des antécédents de problèmes".

En effet, selon les données à disposition de la FDA, la production du Synthroid® faisait état de l'utilisation d'une technique appelée « excédent ». Parce qu'il est connu que la lévothyroxine est sensible à la perte de substance active au fil du temps, la FDA soutient que la société Knoll a utilisé la méthode du dépassement (en ajoutant plus d'ingrédient actif dans la production phase, en anticipant sa perte au point d'administration orale) et que ce surdosage a fluctué historiquement au cours de la production.

En raison de la catégorisation de la lévothyroxine en tant que médicament à indice thérapeutique étroit, il est essentiel que chaque comprimé individuel contienne la quantité requise déclarée d'ingrédient actif.

Le second argument utilisé par la FDA pour étayer son argumentaire concerne la composition qui a changé à de multiples reprises :

- Synthroid® a été reformulé en 1981
- En 1983, un excipient a été ajouté au comprimé de 50 µg
- En février 1989, le colorant du comprimé de 112 µg a été changé
- En août 1989, les colorants des comprimés de 100 µg et 300 µg ont été changés.
- En 1991, un excipient a été retiré du comprimé de 50 µg

Enfin, la FDA s'appuie sur les nombreux rappels de lots : « L'entreprise [Knoll] n'avait pas réussi à identifier les causes des échecs de stabilité qui ont entraîné le rappel de 21 lots de Comprimés Synthroid® en août 1989, 26 lots en février 1991 et 15 lots en juin 1991. L'entreprise n'avait pas non plus réussi à identifier les causes des problèmes de puissance ou d'uniformité de teneur de 46 lots de comprimés fabriqués de 1990 à 1992 ».

Face à cet affront, Knoll a tenté de faire face à la FDA en soumettant une pétition citoyenne.

Néanmoins, après de longs débats houleux et en s'inscrivant dans le contexte de rachat de Knoll par l'Américain Abbott pour 6,9 Milliards de dollars, un dossier NDA a été déposé et l'approbation reçue de la FDA en juillet 2002.

c) La problématique du produit de référence

La décision de la FDA de déclarer la lévothyroxine en tant que nouveau médicament a conduit à l'ouverture d'un débat : celui du ou des produits qui seraient désignés comme médicament(s) de référence. Ce dernier est identifié par la FDA comme le produit pharmaceutique sur lequel un demandeur s'appuie pour demander l'approbation de sa demande abrégée.

En règle générale, le médicament de référence est le premier médicament approuvé par la FDA, auquel tous les médicaments équivalents ultérieurs doivent être comparés.

Dans le cas de la lévothyroxine, la liste de référence des différents médicaments approuvés est importante pour déterminer quels médicaments peuvent être remplacés. Après consultation de cette liste, il s'avère que l'Unithroid® a été le premier médicament à recevoir l'approbation de la FDA, devenant ainsi tacitement le premier référencé.

Dès lors, cela a posé de nombreux problèmes pour les procédures NDA, face à un produit de référence différent du market leader.

En effet, les fabricants ont commencé à soumettre leurs dossiers NDA selon une méthodologie empreinte de bon sens, c'est-à-dire soucieux de comparer leur produit, puis de recevoir un statut bioéquivalent au Synthroid®.

Ce dernier n'ayant cependant pas encore été approuvé par la FDA en tant que nouveau médicament, une jurisprudence s'installe : il existe maintenant plusieurs lévothyroxine approuvées et répertoriées par la FDA comme référence, ce qui crée une confusion quant aux médicaments à base de lévothyroxine qui peuvent être remplacés avec un autre.

Cela fait échos au profil bien particulier de chaque lévothyroxine et de l'instabilité de la substance active, conduisant à des biodisponibilités difficilement comparables étant donné la marge thérapeutique étroite.

d) Essor des génériques et la problématique de la bioéquivalence

Pour rappel, deux médicaments administrés par voie orale sont dits bioéquivalents si lorsque, administrés à la même concentration, ils engendrent normalement les mêmes effets.

La biodisponibilité décrit donc comment une substance active devient disponible dans l'organisme pour produire son action thérapeutique. Elle est caractérisée par des données de pharmacocinétique c'est-à-dire par la quantité de substance active disponible (qui atteint le sang) et la vitesse de ce processus.

Chaque fabricant doit effectuer des tests et soumettre des données pour prouver incontestablement l'interchangeabilité de son produit : C_{max} et AUC doivent être dans un intervalle 80-125% par rapport au produit de référence, selon un intervalle de confiance à 90%. Ces règles sont unanimement admises par le conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain.

Dès lors, au regard des nombreux médicaments de référence, il en résulte une situation complexe dans laquelle des lévothyroxines sont désignées comme bioéquivalentes à certaines seulement, conduisant à compliquer sérieusement le switch – passage d'un traitement à un autre.

Seule une approche statistique basée sur des études de bioéquivalences individuelles pourrait permettre de changer de thérapeutique en anticipant les effets biologiques attendus. Or ce sont bien des études de bioéquivalence de moyenne qui ont été requis pour soumettre les dossiers des nouvelles lévothyroxines sodiques sur le marché.

Il est alors important de souligner ici la position de l'ANSM en 2012, qui considère la lévothyroxine comme un produit à « dose critique » et impose pour la démonstration de bioéquivalence un intervalle d'équivalence restreint 90-111%. Cette règle, plus restrictive, vise à réduire les écarts potentiels entre produits^{[12][13]}.

De plus, face au risque de perte de teneur en substance active, la FDA a demandé à l'ensemble des laboratoires de resserrer les limites de teneur en substance active à péremption de 90-110% à une nouvelle limite 95-105 % dès 2007. La France a opéré ce resserrement en 2012, sommant dès lors le laboratoire Merck (leader sur le marché Français) de se mettre en conformité. C'est ce qui explique l'émergence d'une nouvelle formulation du Lévothyrox®.

Face à ce constat, les laboratoires des leaders de marché en Europe (Euthyrox®) et aux USA (Synthroid®) ont insistés auprès des autorités sanitaires et des professionnels de santé le risque que représente un transfert de patient vers une nouvelle thérapeutique, avec une possibilité de déséquilibrer le patient.

C'est ce qui explique que le marché de la lévothyroxine est « administré » dans de très nombreux pays, avec une part de marché très important des médicaments historiques qui ont fait barrage à l'essor des génériques. Néanmoins, rien n'empêchait les prescripteurs d'initier des nouveaux patients dits naïfs ou des patients ne parvenant pas à s'équilibrer sur des alternatives thérapeutiques.

La seconde explication concernant la part de marché des médicaments de référence très importante au-delà des alertes vues ci-dessus réside dans les habitudes des prescripteurs. Usuellement ces derniers initient les patients hypothyroïdiens selon des critères très empiriques de dose-poids mais aussi en fonction de leur pathologie, leur métabolisme etc.

En déplaçant la focale vers l'international, ce scénario s'est petit à petit estompé avec une part de marché de Synthroid® aux alentours de 40% en valeur aux USA et de façon semblable dans la majorité des pays sauf la France. Cela est détaillé dans la partie II.3) Hormones T4 de substitution : présentation de trois pays atypiques.

Cette exception peut s'expliquer par la structuration atypique du marché générique Français comme étayé par le sociologue Etienne NOUGUEZ^[15] dans son livre « Des Médicaments à tout prix : Sociologie des génériques en France » : le Lévothyrox® a en effet été exempté des groupes génériques soumis au Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR), puis quelques années plus tard au principe du Tiers Payant contre Générique au titre de médicament à marge thérapeutique étroite.

e) Changements de formules : impacts

- Nouvelle-Zélande

C'est en 2007 qu'intervient le premier changement de formule parfaitement documenté et post-NDA^{[16][17]}. Le laboratoire GSK commercialisait l'Eltroxin®, qui était alors la seule spécialité de lévothyroxine sur le marché. Le changement du site de fabrication couplé à une modification au niveau des excipients -suppression du lactose, et changement de couleur des comprimés a conduit à un afflux massif de notifications de pharmacovigilance.

L'agence néozélandaise (Medsafe), quelques mois après la mise à disposition de la nouvelle formule, fait état que 53 % de ces effets indésirables sont en lien avec une hypo ou hyperthyroïdie.

- Danemark

En 2009, ce pays a fait face à une expérience similaire à la précédente explicitée, avec des centaines de signalements de pharmacovigilance.

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

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

- Israël

On se retrouve dans le même cas de figure avec Eltroxin®, où un changement de formulation et un manque de communication sur les changements apportés au nouveau médicament a entraîné une augmentation des déclarations des effets indésirables^[19].

- Belgique

L'exemple la Belgique est assez atypique des cas développés auparavant.

En effet en 2014, le médicament ayant subi une modification de formulation est le L-thyroxin® différent des autres. Le médicament mis en cause n'est pas le même, ici c'est L-thyroxin®, mais surtout, la stratégie de communication a été différente : les autorités sanitaires ont choisi la transparence et l'information^[20].

Le directeur de la firme pharmaceutique produisant la nouvelle formulation avançait que c'était une « amélioration » où « la substance active reste la même, mais les composants qui l'entourent pour former le comprimé sont différents ». « Les études cliniques montrent que ce changement modifie l'absorption du médicament » ; « près de 7 patients sur 10 devront faire une analyse de sang huit semaines après la prise du nouveau médicament ». (Article de la Radio-Télévision Belge de la communauté Française concernant le changement de formule de L-thyroxine).

Cet axe de communication s'est accompagné d'une mise en garde :

- auprès des médecins : avec entre autres sur le communiqué encadré en gras et rouge « Avertissement : La formulation de la L-thyroxine changera au 1er janvier. Un suivi attentif du patient est recommandé pour le début, et la posologie devra être adaptée en fonction de l'état clinique et des taux de TSH. »
- auprès des pharmaciens : « Nous vous saurions gré, lors de la délivrance de la nouvelle formule, de recommander à votre patient de consulter son médecin car il peut s'avérer nécessaire d'adapter la posologie en fonction de l'état clinique et sur la base des valeurs de TSH. »

Enfin, la mention « Nouvelle formule » écrite en rouge est mise en avant sur les nouveaux conditionnements de L-thyroxine, et ce durant une année.

- France

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

Pour rappel cette nouvelle formulation émane d'une injonction de l'ANSM de 2012 de resserrer les spécifications de teneur et afin de rendre plus stable la substance active.

Deux ans ont été nécessaires pour réaliser la nouvelle formulation et finaliser l'étude de bioéquivalence en 2014^[18].

Néanmoins, ce n'est qu'en mars 2017, cette nouvelle formule a été mise sur le marché en France, provoquant le transfert de plus de 3 millions de patients vers cette nouvelle formulation. Un véritable écho médiatique a alors retenti avec l'accroissement de cas de notifications d'effets indésirables.

Selon les rapports de pharmacovigilance qui s'étalent sur trois périodes depuis Mars 2017 jusqu'à Septembre, on peut faire un certain nombre de constats^[21] :

- Premier constat

Au total 31 411 signalements ont été recensés^[18], c'est un nombre inédit amplifié par le portail de signalement et les réseaux sociaux. Le site signalement-sante.gouv.fr est une page internet mise en place le 13 mars 2017 par la ministre de la santé Marisol Touraine, il facilite l'accès au patient pour signaler un évènement sanitaire indésirable.

Cet outil indispensable a néanmoins eu quelques limites : la forte augmentation de déclarations d'effets indésirables ayant saturé les CRPVs et tous les signalements n'ont pas pu être traités dans le premier rapport.

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

- Deuxième constat

Il y a un véritable contraste entre les plus de 700 000 patients qui se sont détournés de Lévothyrox® (pour un autre médicament à base de lévothyroxine) et le pourcentage de patients déclarant des effets indésirables avec Lévothyrox® nouvelle formule qui est estimé à 1.43 % des patients exposés (plus de 30 000 déclarations)^[19].

- Troisième constat

Le profil clinique des effets indésirables rapportés est semblable à celui de l'ancienne formule de Lévothyrox®. Les effets les plus rapportés sont asthénie, céphalées, insomnie, vertiges, dépression, myalgies, arthralgies et alopecie.

- Quatrième constat

Pour les patients ayant renseigné correctement leurs TSH, la présence de signes cliniques en hypo ou en hyperthyroïdie est relevée, ce qui suppose d'un côté un sous-dosage en lévothyroxine et de l'autre un surdosage. De nombreux effets indésirables surviennent également alors que la TSH est dans les normes (43 % et 67 %).

Une lecture avertie du cas Français est donc à mettre en lumière avec les précédents cas internationaux de modification de formule, ayant conduit certes à une faible modification potentielle de biodisponibilité mais dont l'impact en vie réelle peut s'avérer important au regard de la marge thérapeutique étroite de la molécule.

Conclusion

Appréhender l'historique du développement de la lévothyroxine était un pré-requis indispensable avant de se plonger dans les propriétés de la molécule. Cela permet en effet d'entrevoir la singularité de cette hormone synthétique, oxymore expliquant par ailleurs en partie les problématiques autour de la stabilité de la substance active et du produit fini, mais aussi autour de la biodisponibilité. Cela va être l'objet de la partie suivante.

2. La molécule et ses propriétés

Comme cela a été explicité dans la première partie, la Lévothyroxine ou T4 est la molécule de référence dans le traitement de la majorité des troubles thyroïdiens,

La dose journalière substitutive moyenne nécessaire de L-thyroxine est de 1,63 +/- 0,42 µg/kg de poids corporel pour normaliser la TSH.

Ainsi 90% des patients ayant subi une thyroïdectomie totale voient leur TSH normalisée sous 100 à 200 µg de L-thyroxine^[24]. Il faut compter une dose de 2 µg/kg/jour pour mettre la TSH à 0 après une chirurgie thyroïdienne oncologique.

Afin de s'ancrer dans la démarche d'innovation qui est l'objet de cette thèse, nous allons décrire le plus précisément possible dans ce nouveau chapitre la molécule, et ce au travers de ses propriétés physico-chimiques dans un premier temps, puis par le biais de ses propriétés pharmacologiques dans un second temps.

a) Propriétés physico-chimiques

- Formulation chimique

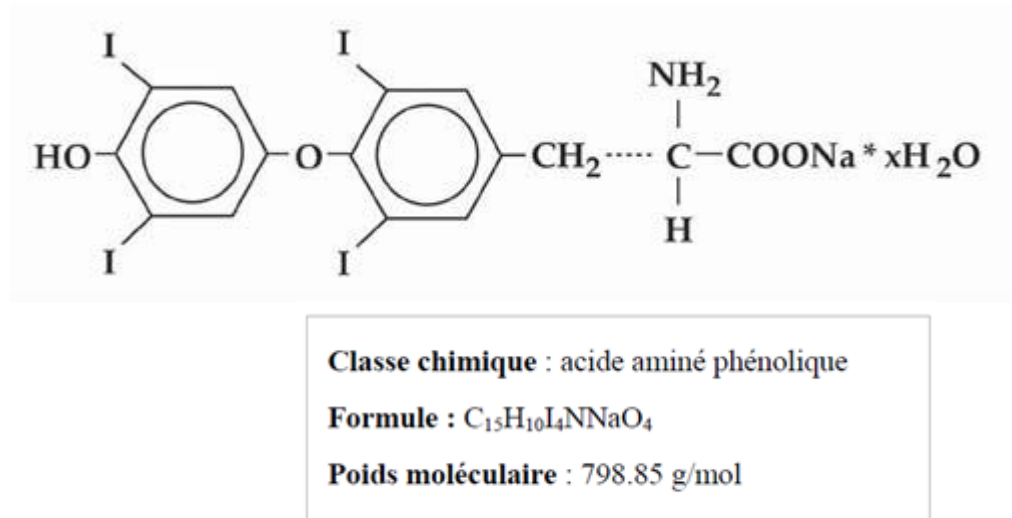


Figure 10 : Formule chimique de la Lévothyroxine sodique ou 3,5,3',5'tétraiodo-L-thyronine.

- Groupements spécifiques

La L-T4 présente plusieurs groupements :

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

Les pKa sont les suivants :

- pKa1 = 0.27 (carboxyle)
- pKa2 = 7.43 (phénol)
- pKa3 = 9.43 (amine).

- Caractère organoleptique

Elle se présente sous la forme d'une poudre inodore presque blanche à jaune pâle tirant sur le brun, ou encore d'une fine poudre cristalline légèrement colorée.

- Température de fusion

La température de fusion est de 223°C.

- La D-Thyroxine

Pour information, la D-thyroxine est la tétra-iodo-D-thyronine, isomère D de la L-thyroxine hormone thyroïdienne naturelle. (Serio M et coll, 1968). D-T4 est un sous-produit dans la synthèse de L-T4 et n'est pas actif dans la thyroïde. (Raluca-loana S et coll, 2004). Cette substance préparée synthétiquement possède par rapport à la L-thyroxine des effets hormonaux moindres, tout en conservant un pouvoir hypocholestérolémiant presque identique. Le traitement par la D-thyroxine diminue la fixation thyroïdienne de l'iode. (Serio M et coll, 1968).

- Phase biopharmaceutique : désintégration et dissolution

La désintégration d'un produit pharmaceutique solide correspond à l'étape de fragmentation en particules de petites tailles.

La dissolution correspond à l'étape suivante : c'est le processus où un soluté se dissout dans un solvant pour former une solution.

La solubilité est le résultat de la dissolution.

La solubilité d'une substance est définie comme étant la quantité maximale de cette substance qui peut être dissoute dans un volume donné de solvant obtenant ainsi une solution saturée. Cette solubilité est dépendante de la température.

Le taux de dissolution du soluté dans une solution (à quelle vitesse le soluté se dissout) est quant à lui le reflet d'une cinétique.

Solubilité :

La lévothyroxine seule n'est soluble, ni dans l'eau ni dans l'alcool ni dans les solvants organiques les plus communs^[26]. Administrée par voie orale elle serait donc très peu absorbée au niveau du tube digestif. Salifier la molécule de lévothyroxine augmente sa solubilité dans les solvants ce qui augmente grandement sa biodisponibilité digestive.

Nous venons de le voir, structurellement la lévothyroxine sodique est décrite comme étant de nature amphiphile, contenant une fraction benzyle hydrophobe couplée à trois fractions amine hydrophile ionisables, carboxylate et phénolique.

La lévothyroxine sodique est très peu soluble dans l'eau, presque insoluble dans le chloroforme et l'éther. Par contre elle est soluble dans l'éthanol et les solutions d'hydroxydes alcalins et carbonates.

Selon le référentiel Pubchem, sa solubilité dans l'eau est de 0,15 mg/mL. Cela fait néanmoins débat et a été très documenté dans de nombreuses études, qui vont être détaillées ci-après.

Concernant la perméabilité, le log P calculé de la lévothyroxine est >3.0, ce qui théoriquement est en faveur d'une bonne perméabilité.

Néanmoins, plusieurs rapports indiquent une perméabilité limitée de la lévothyroxine, celle-ci pouvant être à l'origine des variabilités d'absorption. La faible perméabilité intestinale a d'ailleurs amené certains auteurs à proposer la co-administration d'acides gras pour faciliter le transport intestinal épithélial^[12].

Sur la base d'estimations relativement élevées de solubilité et de perméabilité dans l'eau, la lévothyroxine sodique devrait appartenir à la catégorie hautement soluble et hautement perméable du Système de classification biopharmaceutique (BCS classe I).

La classification BCS a été développée afin de permettre aux génériques de demander des exemptions (« waivers ») d'études de biodisponibilité et de bioéquivalence in-vivo pour des formes orales solides à libération immédiate pouvant être basées sur une même catégorie de ce système de classification.

Les substances actives sont classées en fonction de leur solubilité aqueuse, de leur absorption et de leur dissolution :

- Une grande solubilité vaut pour une substance dont la dose thérapeutique maximale est soluble dans 250 mL d'eau ou moins à 3 valeurs de pH comprises entre 1 et 7,5
- Une forte absorption correspond à une biodisponibilité absolue supérieure à 90 %.

Même si l'on devance un peu le propos, il est primordial de rappeler dès maintenant le principe suivant : pour les molécules classées comme hautement solubles et hautement perméables, les variables de formulation et de processus devraient généralement avoir un impact négligeable sur la biodisponibilité (ANSM 2013)

Cependant, d'après les rapports de la littérature publiés et ceux faits directement par le MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), cela ne semble pas être le cas pour la lévothyroxine sodique, avec une remise en cause de la solubilité et de la perméabilité réelle.

En effet, la solubilité aqueuse de la lévothyroxine est dépendante du pH des milieux environnants.

Une étude publiée par WON^[28] a détaillé la cinétique de la dégradation de la lévothyroxine. Elle comprend également une évaluation du profil de solubilité de la T4 sur une plage de pH physiologiquement pertinente de 1 à 6. La solubilité diminue de pH 1 à 3, reste constante de 3 à 7 et augmente considérablement au-dessus de pH 7-8. Ce même article rapporte une valeur de solubilité intrinsèque beaucoup plus faible de 0,25 µg/ml dans la gamme de pH de 3-6.

Une étude menée par LEVANS (2009) a confirmé l'agrégation de la lévothyroxine sodique dans des solutions aqueuses, permettant d'atteindre une solubilité apparente supérieure à 1,5 mg/ml.

La formation de tels agrégats solubles est une explication possible de l'écart entre les déterminations publiées de la solubilité aqueuse. La solubilité réelle de la lévothyroxine (la concentration maximale dissoute du monomère) est probablement inférieure à 1,5 mg/ml. Bien que la cinétique de désagrégation ne soit pas discutée dans cet article, la solubilité du monomère devrait déterminer la concentration de lévothyroxine sodique disponible pour l'absorption.

Taux de dissolution :

L'étude menée par LEVANS (2009) décrit également la vitesse de dissolution intrinsèque de la lévothyroxine sodique comme étonnamment lente à environ 0,0002 mg/min/cm² sur une plage de pH physiologiquement pertinente.

En règle générale, les taux de dissolution intrinsèque doivent être supérieurs à 0,1 mg/min/cm² pour qu'un composé soit considéré comme se dissolvant rapidement.

Classification BCS finale :

Les avantages potentiels de baser la catégorisation BCS sur la vitesse de dissolution intrinsèque plutôt que sur les déterminations de solubilité à l'équilibre ont été discutés dans un article de YU et al.

Sur la base de la vitesse de dissolution intrinsèque lente et des performances de dissolution du produit qui ne répondraient pas aux critères de pharmacopée standard pour une dissolution rapide ou très rapide, il est probable que l'absorption in vivo puisse être limitée par la vitesse de dissolution.

Dans le cas de la lévothyroxine, dissolution lente, caractère amphiphile - tendance naturelle à former des agrégats, ce qui complique la caractérisation de la solubilité, la MHRA statue que les données disponibles ne lui permettent pas de classer la lévothyroxine comme substance hautement soluble (Classe 1 ou 3).

On peut dès lors raisonnablement considérer la lévothyroxine comme une substance de BCS classe 2 ou 4.

Enfin, il est important de souligner que pour les produits dont la biodisponibilité est limitée par la vitesse de dissolution, les ingrédients de la formulation et/ou le processus de fabrication peuvent avoir une incidence sur la vitesse et l'étendue de l'absorption.

- Stabilité

Nous avons commencé à aborder ce point dans la partie précédente, avec l'explication de l'uniformité de teneur compliquée à maintenir dans les normes réglementaires, au regard de l'instabilité de la molécule. En effet, il est documenté que la T4 est instable en présence de lumière, de chaleur, d'air et d'humidité^[27].

La lévothyroxine de sodium est stable dans l'air sec, mais peut acquérir une couleur rose clair avec exposition à la lumière. Les préparations de lévothyroxine sodique disponibles dans le commerce doivent être conservées dans des conditionnements hermétiques et résistants à la lumière. Les températures de stockage recommandées peuvent varier en fonction du fabricant spécifique et de la préparation. Malgré ces précautions, de nombreux cas de lots refusés par les autorités réglementaires ont été remontés dans la littérature.

Au travers une série d'expérimentations, PATEL^[14] décrit ses observations et le comportement de la lévothyroxine. Elles sont reprises ci-après :

La lévothyroxine sodique pentahydratée est stable (<3% de perte de teneur) lorsque la substance active est stockée pendant 6 mois dans des conditions de stabilité accélérée ICH. De plus, elle s'est avérée non hygroscopique dans le cadre d'un traitement normal conditions d'humidité (> 30% HR).

La stabilité de la lévothyroxine sodique en solution est influencée par le pH du milieu environnant, et elle s'est révélée plus stable au pH basique. Cela concorde avec les résultats antérieurs^[28] (Post 1976). En revanche, il a été observé que la lévothyroxine sodique est plus sujette à l'oxydation au pH basique qu'au pH acide.

Le type d'excipients utilisés dans la formulation influence la dégradation des comprimés de lévothyroxine sodique stockés dans des conditions de stabilité accélérée ICH pendant six mois :

- le lactose et la cellulose microcristalline, qui sont des diluants couramment utilisés dans les comprimés de lévothyroxine sodique actuellement commercialisés potentialisent la dégradation dans l'étude ;
- tandis que le mannitol et le phosphate de calcium dibasique semblent être les diluants les plus inertes.

Il a été observé qu'à mesure que la quantité d'humidité dans les comprimés augmentait, la dégradation augmentait. Les voies de dégradation observées sont la désiodation, la désamination et la décarboxylation ; aucune racémisation n'a été observée.

La présence de dessiccant n'affecte pas la stabilité des comprimés de lévothyroxine sodique dans des conditions de stabilité accélérée par l'ICH.

Le pH des solutions saturées des comprimés de lévothyroxine sodique en poudre varie de 5,5 à 7,3, tandis que le pH de la solution saturée de lévothyroxine sodique est de 8,0. Le pH inhérent au microenvironnement trouvé dans les comprimés ne coïncidait donc pas avec le pH de stabilité maximale de la solution de lévothyroxine sodique (basique). Cela explique également pourquoi les comprimés de lévothyroxine sodique étaient moins stables que la substance médicamenteuse lévothyroxine sodique lorsqu'ils étaient conservés dans des conditions de stabilité accélérée de l'ICH. Ainsi, la formulation de comprimés de lévothyroxine sodique dont le pH du microenvironnement coïncide avec le pH de stabilité maximale en solution est une technique potentielle pour améliorer sa stabilité.

Dans toutes les suspensions diluées, la lévothyroxine sodique a montré une dégradation plus importante à pH 3 qu'à pH 11, et la stabilité dans les suspensions s'est améliorée quand le pH est passé d'acide à basique, suivant une corrélation linéaire.

Cela a également été confirmé dans les comprimés de lévothyroxine sodique formulés avec des additifs modifiant le pH. La présence d'additifs basiques a amélioré la stabilité des comprimés de lévothyroxine sodique dans des conditions de stabilité accélérée par l'ICH pendant six mois. Les comprimés de lévothyroxine sodique qui répondaient aux exigences du test USP (90-110%) et qui ne montraient pas de changement significatif de puissance (<5% de perte de puissance, après trois et six mois de stockage à 40 °C / 75% HR), ont été fabriqués à l'aide d'un modificateur de pH basique et d'un diluant à faible teneur en humidité, le phosphate de calcium dibasique.

Dans les comprimés de lévothyroxine sodique fabriqués par compression directe ou granulation humide, il a été observé que la teneur en lévothyroxine dans les comprimés était inférieure à celle de la poudre non compressée. Ainsi, la force de compression des comprimés semble affecter la stabilité de la lévothyroxine sodique dans les comprimés.

b) Propriétés pharmacologiques

- Pharmacodynamie

Cette partie de la pharmacologie a pour objet l'étude de l'action exercée par le médicament sur l'organisme.

La Lévothyroxine sodique étant analogue à la lévothyroxine physiologique, les effets attendus sont les mêmes que ceux développées dans la partie I.2. Physiologie. Pour rappel, les hormones thyroïdiennes de synthèses permettent de corriger les symptômes de l'hypothyroïdie : résorption de l'asthénie, de la prise de poids, du myxœdème, augmentation du métabolisme de base, de la fréquence cardiaque, du transit intestinal.

- Pharmacocinétique (PK)

Les travaux de COLUCCI^[22] de l'Université de Montréal ont permis de regrouper l'ensemble des informations disponibles à date sur la PK de la lévothyroxine sodique. Elles sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Pharmacokinetic Characteristic	Description
Main site of absorption	Small intestine (jejunum and ileum)
Bioavailability	70–80 % in euthyroid person; may be slightly higher in hyperthyroid patients
Tmax	2–3 hours
Vd	11–15 L
Protein binding	T ₄ >99.9 % T ₃ = 99.8 %
T1/2	T ₄ = 6.2 and 7.5 days in euthyroid and hypothyroid patients, respectively T ₃ = 1.0 and 1.4 days in euthyroid and hypothyroid patients, respectively
CL	T ₄ = 0.055 and 0.038 L/h in euthyroid and hypothyroid patients, respectively

Vd = Volume of distribution; L = Litres; CL = Clearance

Tableau 2 : T₄ - Résumé de la pharmacocinétique (COLUCCI et al).

L'étude détaillée de la PK est essentielle pour comprendre la singularité de cette molécule, et ainsi parvenir à démontrer les futurs enjeux autour de l'innovation.

Les caractéristiques PK importantes à garder en tête pour la clinique sont les suivants :

- La demi-vie d'élimination de la lévothyroxine (T₄) est de 6 à 7 jours.
- La demi-vie d'élimination de la tri-iodothyronine (T₃) est de 24h environ.
- L'amélioration des symptômes et les éventuels effets indésirables peuvent ne se manifester qu'au bout de deux à quatre semaines.
- Environ cinq à six semaines sont nécessaire avant d'atteindre un équilibre dans la concentration de T₄ après modification de la dose.
- La lévothyroxine passe faiblement la barrière placentaire
- Très peu est absorbé dans l'estomac : par conséquent, les patients dont l'intestin grêle est plus court (résection intestinale) ont une absorption réduite et nécessitent des doses de lévothyroxine plus élevées.
- La nourriture diminue l'absorption et retarde la Tmax

Absorption et biodisponibilité

La lévothyroxine est principalement absorbée dans l'intestin grêle, plus spécifiquement par le duodénum, le jéjunum et l'iléon. Une étude^[25] s'est intéressée aux sites d'absorption de la T₄ marquée à l'iode 131 :

- 15 +/- 5% absorbée au niveau du duodénum
- 29 +/- 14% au niveau de la partie supérieure du jéjuno-iléon
- 24 +/- 11% au niveau de la partie inférieure du jéjuno-iléon.

La biodisponibilité est estimée à 60-80% de la dose de la L-thyroxine qui est absorbée par le tractus gastro-intestinal^[22], avec un pic d'absorption entre la 1ère et la 3ème heure post-administration. Ce médicament à index thérapeutique étroit est le plus souvent administré par voie orale sous forme de comprimé à faible dose (microgrammes). L'absorption de la lévothyroxine par le tractus gastro-intestinal (GI) est l'une des étapes critiques menant à son effet pharmacologique. C'est pourquoi une biodisponibilité réelle de 40 à 80% est souvent reportée.

Les facteurs qui modifient l'absorption orale de médicaments peuvent être divisés en 3 catégories principales :

- 1) Physiologique
- 2) Physicochimique
- 3) Biopharmaceutique.

Les facteurs physicochimiques et biopharmaceutiques ont été appréhendés en partie dans la section précédente ; ils sont pour rappel l'état d'ionisation de la molécule dans l'estomac, sa solubilité, la perméabilité, le taux de dissolution mais aussi la tendance à l'agrégation avec le caractère amphiphile.

Le choix des excipients dans la formulation finale tient aussi une importance capitale. Ce point sera développé plus en détail dans la quatrième partie dédiée à l'innovation, où nous verrons comment les industriels pharmaceutiques ont travaillé pour harmoniser en partie ces facteurs de variabilité.

Nous allons détailler dès à présent les facteurs physiologiques menant à une variabilité d'absorption orale de T4, ainsi que l'impact des interactions avec la nourriture et les médicaments.

- Troubles gastro-intestinaux

Étant donné que l'estomac est le principal site de désintégration et de dissolution des comprimés et l'intestin grêle le principal site d'absorption de la lévothyroxine, les maladies de ces parties du tractus gastro-intestinal peuvent affecter le profil pharmacocinétique du médicament et, par conséquent, le résultat du traitement.

Qu'ils soient de nature anatomique, liés à une chirurgie ou encore à une variation du pH gastrique, ces troubles peuvent mener à une forte variabilité d'absorption de lévothyroxine. Nous allons les parcourir en quelques lignes.

- La maladie cœliaque

COLLINS et al^[31] ont notamment démontré le lien existant entre une maladie cœliaque non traitée et un syndrome de malabsorption. Dans ce type de situation, l'introduction d'un régime sans gluten a entraîné une meilleure absorption et une réduction conséquente de la dose de T4 dans tous les cas. Il convient de garder en tête que le diagnostic de thyroïdite d'Hashimoto et maladie cœliaque sont assez fréquents, constituant un syndrome auto-immun polyendocrine.

- La chirurgie bariatrique

Opérations couramment pratiquées ces dernières décennies pour traiter l'obésité et le diabète de type 2, elles visent à réduire le poids corporel. Des preuves de l'absorption réduite de diverses préparations, y compris le T4, à la suite d'un pontage jéjuno-iléal ont été documentées dans un article de revue de PADWAL et al^[32].

- Gastrite atrophique à infection à *Helicobacter pylori*

Dans cette pathologie, l'inflammation de la muqueuse fundique a pour conséquence une libération exagérée d'interleukine 1 qui a un effet antisécrétoire et diminue donc la sécrétion acide gastrique. De plus, *H. Pylori* est une bactérie qui survie en milieu acide, grâce à sa production d'uréase qui transforme l'urée en ammoniac, qui alcalinise le milieu. Achlorhydrie et ions ammoniums conduisent ainsi à une élévation du pH stomacal.

CENTANNI et al^[36] ont démontré qu'une augmentation du pH pouvait conduire à une mauvaise absorption de la T4, liée notamment à une dissolution imparfaite du comprimé.

Une faible quantité de lévothyroxine étant absorbée par l'estomac, il est supposé que le caractère inflammatoire dans ces deux pathologies ne joue qu'un rôle mineur dans la malabsorption.

Enfin, BENOIT et al^[23] suggèrent que l'achlorydie et l'ammonium produits par l'*Helicobacter pylori* pourraient altérer l'ionisation et les caractéristiques conformationnelles de la lévothyroxine et ainsi en réduire l'absorption intestinale. Nous verrons un peu plus loin l'impact de la prise d'inhibiteurs de pompe à proton.

- Interactions avec l'alimentation

De façon générale, la prise d'un repas peut avoir un effet significatif sur le taux et l'étendue de l'absorption des médicaments après administration orale. Un repas riche en lipides induit par exemple des changements importants dans la physiologie du système digestif, ce qui comprend une vidange gastrique plus lente et une sécrétion de plus grandes quantités de bile, ainsi que des enzymes digestives du pancréas. De façon plus précise, un seul ingrédient ingéré de façon concomitante peut affecter la biodisponibilité de la lévothyroxine. Nous allons parcourir les plus documentés dans la littérature :

- Les fibres

LIEL et al^[33] ont mené une étude chez des patients qui prenaient du pain enrichi en fibres alimentaires dans leur alimentation et qui T4avaient du augmenter leurs doses de lévothyroxine. Ils ont mis en évidence que l'exclusion des fibres alimentaires de l'alimentation entraînait une diminution des valeurs de TSH et une réduction de la dose de lévothyroxineT4 nécessaire. Cela a néanmoins été controversé par la suite par d'autres petites études. Il convient donc de rester vigilant notamment avec des patients qui deviendraient diabétique et pour lesquels une des règles hygiéno-diététiques est la prise de fibres.

- Le soja

PINCHERA et al^[30] ont réalisé une étude sur l'interaction entre le soja et la T4 chez 78 patients au cours de leur première année de vie. La résistance au traitement a été prouvée chez un nouveau-né atteint d'hypothyroïdie congénitale et qui prenait du lait de soja car apparemment intolérant au lactose. Malgré des doses conséquentes de T4 administrées au nourrisson, l'euthyroïdie n'a pu être rétablie qu'après un passage au lait de vache. Il convient de faire particulièrement attention à cet aliment avec l'émergence croissante des allergies au lactose, de la nourriture saine mais aussi des régimes végétariens.

- Le café

BENVENGA et al^[34] ont décrit un cas d'impact du café sur l'absorption du T4. Les valeurs de TSH étaient dans la plage de référence lorsque T4 a été pris avec de l'eau 1 heure avant le petit déjeuner. La patiente a développé un état d'hypothyroïdie après avoir commencé à prendre un double café en même temps que le médicament. Les valeurs de TSH ne se sont normalisées qu'après avoir commencé à prendre le médicament une demi-heure avant la consommation de café. Les mêmes auteurs ont enregistré plus tard 7 cas similaires et ont démontré l'interaction in vitro.

- Le pamplemousse

LILJA et al^[35] ont mené une étude croisée chez 10 sujets sains qui ont pris une dose unique de T4 600 µg avec du jus de pamplemousse. La concentration plasmatique en lévothyroxine a été réduite de 11% après administration concomitante. Le pamplemousse inhiberait le transport d'anions organiques polypeptide 1A2.

- La vitamine C

Ce dernier aliment joue un rôle particulier, il est considéré comme « promoteur d'absorption ». En effet, la vitamine C de son nom scientifique acide ascorbique a comme propriété de diminuer le pH de l'estomac. Or comme l'a démontré CENTANNI et al^[36], une augmentation du pH pouvait conduire à une mauvaise absorption de la T4, liée notamment à une dissolution imparfaite du comprimé.

• Interactions médicamenteuses

La lévothyroxine ayant fortement tendance à interagir et se lier avec d'autres molécules, la liste des interactions médicamenteuses est exhaustive. Nous n'allons évoquer dans un premier temps brièvement les spécialités les plus couramment utilisées et documentées, puis dans un second temps nous intéresser au cas des régulateurs de pH stomacal.

- Liste exhaustive

Les médicaments usuellement répertoriés sont les préparations à base de fer, les sels de calcium, les chélateurs de phosphate, le Raloxifène, les séquestrants d'acide biliaire, ou encore la Rifampicine et la Simethicone etc. Le tableau ci-dessous synthétise l'ensemble de la littérature sur le sujet, avec notamment les impacts en termes de biodisponibilité et sur les hormones thyroïdiennes, accompagné de recommandations cliniques^[22].

Drug or Drug Class	Relative Bioavailability	Synthesis	Metabolism	Protein Binding	Thyroid-stimulating Hormone	Overall Effect on Thyroid Hormones		Clinical Recommendation
						Total T ₄	Free T ₄	
Aluminium hydroxide	↓					↓		Avoid concomitant use (separate intake by 4 to 6 hours)
Amiodarone	↑↓	↑↓	↓			↔↑↓		Monitor thyroid function
Anabolic steroids				↓		↓	↔	Lower dose may be necessary
Androgens				↓		↔	↔	Lower dose may be necessary
Beta blockers	↓ ^a	↓ ^a	↓ ^a	↓ ^b		↓ (transient ^b)		Monitor thyroid function
Calcium carbonate/citrate/acetate	↓					↓		Avoid concomitant use (separate intake by 4 to 6 hours)
Carbamazepine			↑	↓		↓	↓↔	Monitor thyroid function
Cholestyramine	↓					↓		Avoid concomitant use (separate intake by 4 to 6 hours)
Cimetidine	↓					↓		Increase levothyroxine dosage
Colsevelam	↓					↓		Avoid concomitant use (separate intake by 4 to 6 hours)
Dopamine (≥0.4 mcg/kg/min)					↓	↓ (transient)		Dose modification unnecessary
Ethinyl oestradiol				↑		↑		Higher dose may be necessary
Ferrous sulphate	↓					↓		Avoid concomitant use (separate intake by 4 to 6 hours)

Fluorouracil		↑		↑	↔	Dose modification unnecessary
Furosemide (high dose)		↓		↓ (transient)	↑ (transient)	Dose modification unnecessary
Glucocorticoids (dexamethasone ≥0.5 mg/day or hydrocortisone ≥100 mg/day)		↓ (initial)	↓	↓ (transient)	↓ (transient)	Lower dose may be necessary
Heparin		↓		↓ (transient)		Dose modification unnecessary
Heroin		↑		↑	↔	Monitor thyroid function
Iodide	↑↓			↓		Monitor thyroid function
Lithium	↓			↓		Monitor thyroid function
Methadone		↑		↑	↔	Dose modification unnecessary
Mitotane		↑		↑	↔	Dose modification unnecessary
Nicotinic acid		↓		↓		Dose modification unnecessary
Octreotide (≥ 100 mcg/day)						No dose modification necessary
Orlistat	↓			↓		Monitor thyroid function
Phenobarbital		↑		↓		Increase levothyroxine dosage
Phenytoin		↑	↓	↓	↔↓	Monitor thyroid function
Phosphate binders	↓			↓	↓	Separate intake by four or more hours
Proton pump inhibitors (omeprazole, lansoprazole)	↓			↓		Increase levothyroxine dosage
Rifampin		↑		↓		Increase levothyroxine dosage
Salicylates (>2 g/day)		↓		↓ (transient)	↓ (long-term use)	Dose modification unnecessary
Sucralphate	↓			↓		Separate intake by four or more hours
Sulphonamides		↓		↓		Monitor thyroid function
Tamoxifen		↑		↑	↔	Higher dose may be necessary
Tolbutamide		↓		↓		Monitor thyroid function

↔ = unchanged, ↑ = increase, ↓ = decrease, ↑↓ = either increase or decrease; a = propranolol; b = acebutolol, oxprenolol, timolol.

Tableau 3 : Lévothyroxine et interactions médicamenteuses (COLUCCI 2013).

- Les régulateurs de pH stomacal

On distingue ici 3 catégories :

- Les hydroxydes d'aluminium et hydroxydes de magnésium
- Les inhibiteurs de pompe à protons (IPP)
- Les antagonistes des récepteurs H2

Les hydroxydes d'aluminium/magnésium : ils permettent de réduire ou de neutraliser l'acidité de l'estomac. Une des spécialités les plus commercialisées est le Xolaam®.

La principale interaction intervenant ici est la forte capacité de liaison des hydroxydes avec la T4. Il est donc toujours recommandé d'appliquer un délai de 2H minimum en cas de prise de ces deux traitements.

Les inhibiteurs de pompe à protons : ils bloquent l'action de la H⁺/K⁺-ATPase, pompe à proton, effecteur final de la sécrétion d'ions H⁺ du milieu intracanalair vers la lumière gastrique en échange d'ions K⁺.

Les IPP sont des promédicaments, bases faibles qui sont transformées lorsque le pH est proche de 2, en composés actifs sulfénamides dans les canalicules sécrétoires des cellules pariétales. Après activation, les IPP se fixent de manière covalente, donc irréversible, sur l'une des sous-unités de la H⁺/K⁺-ATPase. L'activité enzymatique en est alors bloquée de façon prolongée, au moins le temps nécessaire (approximativement 18 heures) pour le renouvellement des sous-unités de la H⁺/K⁺-ATPase, permettant la plupart du temps une prise quotidienne unique. L'inhibition de la sécrétion acide est dose-dépendante.

Face à une utilisation d'une grande simplicité et un profil de tolérance excellente, cette classe de médicament s'est imposée largement dans le traitement du reflux gastro-œsophagien. Un mécanisme possible de malabsorption de la lévothyroxine chez les patients utilisant des IPP est la vitesse réduite de dissolution des comprimés à des pH plus élevés dans l'estomac.

Dans une étude in vitro (PABLA et al^[37]), une diminution de la dissolution à des valeurs de pH plus élevées a été décrite, ce qui pourrait permettre aux comprimés d'entrer dans le duodénum partiellement dissous. Par conséquent, cela peut réduire la proportion de lévothyroxine disponible pour l'absorption.

Pour résumer cette partie sur les interactions, ci-dessous un tableau de synthèse reprenant les impacts en termes de T4 et le niveau de preuve associé.

Factor	Strength of Evidence	Result of Interaction (Clinical Significance)	Recommendation
Disorder			
Celiac disease	Very good	↑↑ need for LT4 (clinically significant)	Caution during treatment because of iatrogenic hyperthyroidism
Lactose intolerance	Very good	↑↑ need for LT4 (clinically significant)	Caution during treatment because of iatrogenic hyperthyroidism
Atrophic gastritis and <i>Helicobacter pylori</i>	Very good	↑↑ need for LT4 (clinically significant)	Caution during treatment because of iatrogenic hyperthyroidism
Giardiasis	Poor	↑↑ need for LT4 (clinically significant)	Caution during treatment because of iatrogenic hyperthyroidism
Bariatric surgery*	Controversial	↑/↓ need for LT4 (clinically significant)	Monitor thyroid hormones after surgery
Food			
Fiber	Controversial	↑ need for LT4 (clinically significant)	Avoid concomitant use
Soybeans	Very good	↑↑ need for LT4 (clinically significant)	Avoid concomitant use
Coffee*	Very good	↑↑ need for LT4 (clinically significant)	Avoid concomitant use
Grapefruit	Good	↑ need for LT4 (clinically significant)	Avoid concomitant use
Vitamin C†	Very good	↓↓ need for LT4 (clinically significant)	Can improve absorption
Drug			
Aluminum hydroxide	Very good	↑↑ need for LT4 (D)	Avoid concomitant use for > 2 h
Calcium salts	Very good	↑↑ need for LT4 (D)	Avoid concomitant use for at least 2 h
Iron preparations	Very good	↑↑ need for LT4 (D)	Avoid concomitant use as much as possible
Lanthanum	Very good	↑↑ need for LT4 (D)	Avoid concomitant use
Orlistat	Controversial	↑↑↑ need for LT4 (D)	Avoid concomitant use for at least 2 h
Polystyrene sulfonate	Poor	↑↑↑ need for LT4 (D; moderate)	Avoid concomitant use
Raloxifène	Good	↑↑ need for LT4 (D; minor)	Avoid concomitant use as much as possible
Bile acid sequestrants	Very good	↑↑↑ need for LT4 (D; moderate)	Avoid concomitant use as much as possible
Sevelamer	Very good	↑↑↑ need for LT4 (D; moderate)	Avoid concomitant use
Simethicone	Poor	↑↑ need for LT4 (D; moderate)	Avoid concomitant use
Ciprofloxacin	Very good	↑↑↑ need for LT4 (C; moderate)	Avoid concomitant use
Rifampicin	Very good	↑/↓ need for LT4 (C; moderate)	Monitor thyroid hormones
Sucralfate	Controversial	↑↑↑ need for LT4 (C; moderate)	Avoid concomitant use
Chromium	Very good	↑ need for LT4 (B; moderate)	Monitor thyroid hormones
H ₂ -receptor antagonists	Controversial	↑ need for LT4 (B)	Monitor thyroid hormones
Proton pump inhibitors*	Good	↑↑ need for LT4 (B; moderate)	Monitor thyroid hormones

↑ = increase; ↓ = decrease.

*Interaction was refuted for softgel capsules and liquid form of LT4.

†Patients with impaired absorption.

Tableau 4 : Résumé des interactions avec la lévothyroxine (SKELIN et al, 2017)^[29].

Face à ce postulat, il est important de rappeler la recommandation officielle qui est de prendre la Lévothyroxine le matin à jeun, 30 minutes minimum avant le petit-déjeuner.

Distribution

La lévothyroxine a un volume de distribution limité, qui a été rapporté comme étant de 11,6 litres (L) chez les volontaires euthyroïdiens et de 14,7 L chez les sujets hypothyroïdiens primaires – ce qui est équivalent au volume de liquide extracellulaire du corps. Une fois libérées dans le sang, les hormones thyroïdiennes se lient à des protéines de transport, la TBG étant majoritaire. La fraction liée de lévothyroxine aux protéines de transport spécifiques est de 99,97 %. Comme cette liaison hormone-protéine n'est pas covalente, il y a un échange constant et très rapide entre la fraction libre et la fraction liée^[22].

Métabolisme :

Bien que la T4 soit soumise à de multiples réactions métaboliques, la principale voie métabolique du T4 implique des réactions de déiodination (élimination de l'iode) par les enzymes de la déiodinase. Élimination de l'iode du carbone 5 du cycle extérieur transforme T4 en T3, donc T4 peut être considéré quelque peu comme une pro-hormone pour T3^[22].

La désiodation du cycle interne de T4 peut également se produire, conduisant à la formation de T3 inverse inactif (rT3). Environ la moitié de la T4 désiodée est métabolisée en rT3 et l'autre moitié en T3. La T3 et la rT3 sont ensuite métabolisées en diiodothyronine (T2), en iodothyronamine (T1) et en inverse T2 et T1.

La clairance métabolique de la lévothyroxine est d'environ 1,2L de plasma/jour. Elle est principalement métabolisée dans le foie, les reins, le cerveau et les muscles.

Élimination :

Les métabolites sont excrétés dans l'urine et les fèces.

L'élimination de la T4 est d'environ 10% alors qu'elle est de 50 à 70% pour T3, avec un taux de roulement légèrement plus rapide chez les volontaires normaux par rapport aux patients atteints d'hypothyroïdie primaire.

Cela équivaut à une demi-vie pour T4 de 7,5 jours chez les patients hypothyroïdiens et de 6,2 jours chez les individus euthyroïdiens, tandis que la demi-vie T3 est d'environ 1,4 et 1,0 jour pour les volontaires hypothyroïdiens et euthyroïdiens, respectivement.

La clairance de T4 était similaire avec 0,056 et 0,054 L/H chez les sujets hypothyroïdiens et euthyroïdiens, respectivement. Ces valeurs sont similaires aux autres valeurs rapportées chez les patients hypothyroïdiens (0,0385 L/H/70 kg) et chez les sujets témoins normaux (0,053 à 0,064 L/H).

Avant de progresser vers le ressenti des patients en vie réelle et la partie consacrée à l'innovation, nous allons maintenant appréhender comment est structuré le marché de la Lévothyroxine au travers de trois études de cas : le marché Français, le marché US, et enfin le marché Italien.

c) Compositions des formes galéniques

Préalablement à l'analyse économique réalisée dans le chapitre suivant, il est intéressant de se pencher sur les compositions des trois médicaments suivants : Euthyrox® (nom commercial Lévothyrox® en France), Synthroid® et Tirosint®.

La formulation de l'Euthyrox® avant son changement opéré en mars 2017 était la suivante : croscarmellose sodique, gélatine, stéarate de magnésium, amidon de maïs et lactose monohydraté, considéré comme le seul excipient à effet notoire. Il est intéressant de noter la présence d'excipients hydratés.

Dans une optique d'amélioration de la stabilité, la nouvelle formulation de l'Euthyrox® est la suivante : croscarmellose sodique, gélatine, stéarate de magnésium, mannitol et acide citrique anhydre. Le lactose monohydraté a donc été remplacé par deux excipients hygroscopiques que sont le mannitol et l'acide citrique.

Le Synthroid®, médicament historiquement considéré comme le produit de référence aux USA a la composition suivante : acacia, stéarate de magnésium, povidone, talc purifié, sucre de confiserie et lactose monohydraté. On note ici la présence d'excipients hydratés.

Enfin, le Tirosint® se présente sous forme d'une capsule molle avec très peu d'excipients, uniquement un mélange d'eau, de glycérol et de gélatine constituant l'enrobage de la capsule.

3. Hormones T4 de substitution : analyse économique de trois pays atypiques

Cette partie résulte d'une recherche de la classe H3A intitulée « Thyroid preparations » grâce au logiciel IQVIA Analytics Link, avec des données consolidées depuis 2014 jusqu'à 2018.

Afin de permettre de comprendre comment sont structurés la France, les USA et l'Italie, nous allons les décrypter au point de vue chiffre d'affaires, volumes, avec à chaque fois quelques commentaires associés sur les faits marquants comme peuvent l'être les statuts réglementaires, des parts de marché atypiques ou encore l'arrivée d'innovations.

a) Marché Français

International Product Name	Corporation	2014	2015	2016	2017	2018
Total		64 681 627	55 488 608	56 797 035	60 955 568	67 617 994
EUTHYROX		57 959 357	50 187 284	51 582 540	53 278 332	48 636 955
EUTHYROX	MERCK KGAA	57 959 357	50 187 284	51 582 540	53 278 332	48 636 955
LEVOTHYROXINE SNFI		0	0	0	2 648 126	12 439 100
LEVOTHYROXINE SNFI	SANOFI	0	0	0	2 648 126	12 439 100
TCAPS @ FRANCE		0	0	0	0	557 573
TCAPS @ FRANCE	GENEVRIER	0	0	0	0	557 573
LEVOTHYROXINE L.U.		14	1 557	2 581	1 793	1 744
LEVOTHYROXINE L.U.	Others	14	1 557	2 581	1 793	1 744
LEVOTHYROXINE ROCH		56	1	173	287	421
LEVOTHYROXINE ROCH	ROCHE	56	1	173	287	421
Others		6 722 200	5 299 766	5 211 741	5 027 030	5 982 201

Tableau 5 : Marché Français lévothyroxine – Chiffre d'affaires (US \$).

La taille de marché Français de cette classe H3A s'établit autour de 60-70 M\$, pour environ 2,5 M de patients pour rappel.

D'un point de vue réglementaire, on distingue trois types de spécialités :

- La spécialité de référence : Lévothyrox®
- Les autres médicaments considérés comme des spécialités à part entière : Lévothyroxine Henning®, la Lévothyroxine Roche® et le TCaps®
- Les génériques : laboratoires Biogaran et Ratiopharm, regroupés ici dans la ligne « others »

L'annexe 1 reprend l'ensemble des lévothyroxines disponibles à ce jour, avec de nombreuses précisions comme les excipients utilisés, mais encore les dosages disponibles.

Il convient ici de mentionner à nouveau la spécificité Française de prescription de Lévothyrox® avec la mention « MTE » (marge thérapeutique étroite), permettant au patient d'être exempté du principe « Tiers payant contre générique ». La prescription en DCI (dénomination commune internationale) est très peu utilisée dans cette pathologie en France, ce qui est reflété dans le tableau suivant.

International Product Name	Corporation	2014	2015	2016	2017	2018
Total		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
EUTHYROX		93,8	94,9	95,8	93,8	77,8
EUTHYROX	MERCK KGAA	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
LEVOTHYROXINE SNFI		0,0	0,0	0,0	4,2	19,3
LEVOTHYROXINE SNFI	SANOFI	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0
TCAPS @ FRANCE		0,0	0,0	0,0	0,0	0,2
TCAPS @ FRANCE	GENEVRIER	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
LEVOTHYROXINE L.U.		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
LEVOTHYROXINE L.U.	Others	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
LEVOTHYROXINE ROCH		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
LEVOTHYROXINE ROCH	ROCHE	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Others		6,2	5,1	4,2	2,0	2,8

Tableau 6 : Marché Français lévothyroxine – Parts de marché (volume).

La France est un pays atypique sur ce segment au regard de la position dominante du Lévothyrox®, considéré comme la spécialité de référence du pays.

La part de marché de cette spécialité n'a cessé de se consolider au cours des années, avec un pic au plus haut en 2016 avec 95,8% de parts de marché, liée au retrait des spécialités génériques des laboratoires Biogaran et Ratiopharm face aux nouvelles exigences réglementaires – uniformité de teneur à 95-105%.

Nous avons vu que la France a fait l'objet d'un transfert avec le lancement d'une nouvelle formulation de Lévothyrox® en Mars 2017. Le retentissement en termes de parts de marché s'explique par une perte d'environ 20%, majoritairement au profit du L-Thyroxin Henning® du laboratoire Sanofi. On peut noter également l'introduction d'une nouvelle spécialité en 2018, le Tcaps® - capsule molle de Lévothyroxine du laboratoire IBSA, commercialisé en France par le laboratoire Génévrier.

International Product Name	Corporation	2014	2015	2016	2017	2018	Change
Total		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0
EUTHYROX		89,6	90,4	90,8	87,4	71,9	-17,7
EUTHYROX	MERCK KGAA	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0
LEVOTHYROXINE SNFI		0,0	0,0	0,0	4,3	18,4	18,4
LEVOTHYROXINE SNFI	SANOFI	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0	100,0
TCAPS @ FRANCE		0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	0,8
TCAPS @ FRANCE	GENEVRIER	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0
LEVOTHYROXINE L.U.		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
LEVOTHYROXINE L.U.	Others	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0
LEVOTHYROXINE ROCH		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
LEVOTHYROXINE ROCH	ROCHE	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0
Others		10,4	9,6	9,2	8,2	8,8	-1,5

Tableau 7 : Marché Français Lévothyroxine – Parts de marché (valeur).
Ce dernier tableau permet d'illustrer les parts de marché en valeur des différents médicaments.

Pour rappel, le marché du médicament Français est administré par l'état, notamment par l'intermédiaire du CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) et de différentes politiques administrées^[15].

Jusqu'en 2016, le ratio en valeur était globalement de 90% pour la spécialité de référence et 10% pour les autres spécialités et génériques. Ce ratio s'est inversé à partir de l'arrivée de la nouvelle formulation pour s'établir en 2018 à environ :

- 70% pour la spécialité de référence
- 20% pour les autres spécialités
- 10% pour les génériques.

Nous verrons si ce ratio se retrouvera dans les deux marchés que nous allons décrypter. Avec 22 000 boîtes commercialisées en 2018, la part de marché du Tcaps® approche les 1% après seulement quelques mois de commercialisation et sans visite médicale.

Enfin, afin de pouvoir comparer et par anticipation du chapitre sur l'innovation, il est pertinent désormais de préciser le coût d'un mois de traitement. Nous allons pour cela nous baser sur un référentiel type, à savoir un dosage de 75 µg avec 30 comprimés (VIDAL) :

- Spécialité de référence - Lévothyrox® : 1€55, remboursé à 65%
- Générique - Lévothyroxine Biogaran : 1€26, remboursé à 65%
- Spécialité innovante - Tcaps® : 9€95 prix de vente conseillé, non remboursé, commercialisé en pharmacie à 13€ environ.

Face à ce constat atypique, nous allons maintenant passer en revue la typologie de marché aux Etats-Unis, pays de la libre concurrence de marché y compris sur le secteur très réglementé qu'est le médicament.

b) Marché USA

Afin de pouvoir analyser le plus précisément possible les tableaux ci-après, il convient de rappeler que la population Américaine est estimée à 330 millions d'habitants, et que la prévalence de l'hypothyroïdie étant estimée à 6%, le nombre de patients théoriques est autour de 15 millions.

Avant d'analyser le marché Etasunien, arrêtons-nous quelques instants sur le référentiel type du coût de traitement mensuel (dosage 75µg, boîte 30cp) :

- Spécialité de référence – Synthroid® : 30\$
- Générique : 13\$
- Tirosint® (Tcaps® en France) : 130\$

International Product Name	Corporation	2014	2015	2016	2017	2018
Total		2 368	2 744	2 762	2 856	3 006
SYNTHROID		1 005	1 077	1 066	1 105	1 180
SYNTHROID	ABBVIE	1 005	1 077	1 066	1 105	1 180
LEVOTHYROXINE MYLA		596	592	696	683	677
LEVOTHYROXINE MYLA	MYLAN	596	592	696	683	677
LEVOTHYROXINE LNET		209	211	199	257	298
LEVOTHYROXINE LNET	LANNETT	209	211	199	257	298
LEVOTHYROXINE ROCH		281	485	353	331	249
LEVOTHYROXINE ROCH	NOVARTIS	281	485	353	331	249
THYROID ALER		73	137	157	161	192
THYROID ALER	ALLERGAN	73	137	157	161	192
TIROSINT		41	53	66	77	84
TIROSINT	IBSA	41	53	66	77	84
LEVOTHYROXINE FRES		76	87	87	70	62
LEVOTHYROXINE FRES	FRESENIUS	76	87	87	70	62
LIOTHYRONINE MAYN		0	0	0	0	50
LIOTHYRONINE MAYN	MAYNE PHARMA GROUP	0	0	0	0	50
THYROID ACEL		2	4	10	20	47
THYROID ACEL	ACELLA PHARM	2	4	10	20	47
UNITHROID		3	8	21	29	39
UNITHROID	AMNEAL	3	8	21	29	39
LIOTHYRONINE SIGM		23	21	19	19	34
LIOTHYRONINE SIGM	SIGMAPHARM LAB	23	21	19	19	34
LEVOXINE		11	21	25	27	31
LEVOXINE	PFIZER	11	21	25	27	31
CYTOMEL		18	19	19	19	19
CYTOMEL	PFIZER	18	19	19	19	19
LEVOTHYROXINE AMNE		0	0	0	0	4
LEVOTHYROXINE AMNE	AMNEAL	0	0	0	0	4
LEVOTHYROXINE ASMD		2	3	2	2	2
LEVOTHYROXINE ASMD	A-S MEDICATION	2	3	2	2	2
LIOTHYRONINE XGEN		1	0	1	1	1
LIOTHYRONINE XGEN	X-GEN PHARM	1	0	1	1	1
LEVOTHYROXINE PIRM		0	0	0	0	1
LEVOTHYROXINE PIRM	PIRAMAL HEALTHCARE	0	0	0	0	1
Others		29	28	41	56	34

Tableau 8 : Marché US lévothyroxine – Chiffre d'affaires (US \$).

L'analyse du tableau du marché Américain de la lévothyroxine ci-dessus reflète bien la libre concurrence, avec un nombre très important de spécialités et génériques commercialisés.

Dans un marché total qui a dépassé les 3 milliards de dollar en 2018, la spécialité de référence Synthroid® - développé dans un chapitre précédent – fait toujours office de blockbuster avec des ventes au-delà du milliard de dollar annuel depuis 2014.

L'analyse de la part de marché en volumes va nous permettre d'apporter quelques nuances et précisions.

International Product Name	Corporation	2014	2015	2016	2017	2018
Total		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
SYNTHROID		21,2	19,6	17,9	17,3	17,4
SYNTHROID	ABBVIE	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
LEVOTHYROXINE MYLA		38,9	35,6	38,1	35,2	33,3
LEVOTHYROXINE MYLA	MYLAN	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
LEVOTHYROXINE LNET		17,5	17,1	15,8	19,6	23,6
LEVOTHYROXINE LNET	LANNETT	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
LEVOTHYROXINE ROCH		13,4	18,2	18,3	18,0	14,5
LEVOTHYROXINE ROCH	NOVARTIS	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
THYROID ALER		4,9	4,4	3,7	3,4	3,7
THYROID ALER	ALLERGAN	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
TIROSINT		0,3	0,3	0,3	0,3	0,4
TIROSINT	IBSA	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
LEVOTHYROXINE FRES		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
LEVOTHYROXINE FRES	FRESENIUS	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
LIOthyRONINE MAYN		0,0	0,0	0,0	0,0	0,7
LIOthyRONINE MAYN	MAYNE PHARMA GROUP	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
THYROID ACEL		0,2	0,3	0,6	0,8	1,5
THYROID ACEL	ACELLA PHARM	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
UNITHROID		0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
UNITHROID	AMNEAL	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
LIOthyRONINE SIGM		1,2	1,4	1,5	1,4	1,9
LIOthyRONINE SIGM	SIGMAPHARM LAB	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
LEVOXINE		0,4	0,6	0,6	0,6	0,6
LEVOXINE	PFIZER	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
CYTOMEL		0,3	0,3	0,2	0,2	0,2
CYTOMEL	PFIZER	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
LEVOTHYROXINE AMNE		0,0	0,0	0,0	0,0	0,3
LEVOTHYROXINE AMNE	AMNEAL	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
LEVOTHYROXINE ASMD		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
LEVOTHYROXINE ASMD	A-S MEDICATION	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
LIOthyRONINE XGEN		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
LIOthyRONINE XGEN	X-GEN PHARM	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
LEVOTHYROXINE PIRM		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
LEVOTHYROXINE PIRM	PIRAMAL HEALTHCARE	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
Others		1,6	2,1	2,7	2,9	1,4

Tableau 9 : Marché US lévothyroxine – Parts de marché (volumes).

Sans aller dans une analyse détaillée, il est intéressant de souligner que la part de marché du Synthroid® s'érode progressivement année après année, tandis que la croissance globale du marché et de la majorité des autres spécialités est assez dynamique.

Une approximation peut nous conduire à garder en tête le ratio suivant en volumes :

- 35% de spécialités (dont 17,5% pour le Synthroid®)
- 65% de génériques

Sans surprise, cela va en être autrement en termes de valeur, ce que nous allons voir dès à présent.

International Product Name	Corporation	2014	2015	2016	2017	2018
Total		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
SYNTHROID		42,4	39,2	38,6	38,7	39,2
SYNTHROID	ABBVIE	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
LEVOTHYROXINE MYLA		25,2	21,6	25,2	23,9	22,5
LEVOTHYROXINE MYLA	MYLAN	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
LEVOTHYROXINE LNET		8,8	7,7	7,2	9,0	9,9
LEVOTHYROXINE LNET	LANNETT	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
LEVOTHYROXINE ROCH		11,9	17,7	12,8	11,6	8,3
LEVOTHYROXINE ROCH	NOVARTIS	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
THYROID ALER		3,1	5,0	5,7	5,6	6,4
THYROID ALER	ALLERGAN	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
TIROSINT		1,7	1,9	2,4	2,7	2,8
TIROSINT	IBSA	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
LEVOTHYROXINE FRES		3,2	3,2	3,2	2,5	2,1
LEVOTHYROXINE FRES	FRESENIUS	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
LIOETHYRONINE MAYN		0,0	0,0	0,0	0,0	1,7
LIOETHYRONINE MAYN	MAYNE PHARMA GROUP	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
THYROID ACEL		0,1	0,1	0,3	0,7	1,6
THYROID ACEL	ACELLA PHARM	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
UNITHROID		0,1	0,3	0,8	1,0	1,3
UNITHROID	AMNEAL	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
LIOETHYRONINE SIGM		1,0	0,8	0,7	0,7	1,1
LIOETHYRONINE SIGM	SIGMAPHARM LAB	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
LEVOXINE		0,4	0,8	0,9	0,9	1,0
LEVOXINE	PFIZER	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
CYTOMEL		0,8	0,7	0,7	0,7	0,6
CYTOMEL	PFIZER	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
LEVOTHYROXINE AMNE		0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
LEVOTHYROXINE AMNE	AMNEAL	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
LEVOTHYROXINE ASMD		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
LEVOTHYROXINE ASMD	A-S MEDICATION	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
LIOETHYRONINE XGEN		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
LIOETHYRONINE XGEN	X-GEN PHARM	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
LEVOTHYROXINE PIRM		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
LEVOTHYROXINE PIRM	PIRAMAL HEALTHCARE	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
Others		1,2	1,0	1,5	1,9	1,1

Tableau 10 : Marché US lévothyroxine – Parts de marché (valeur).

Il faut retenir ici que le ratio (part de marché en valeur en 2018) est le suivant :

- Spécialités : 55% (40% Synthroid® + 15% autres spécialités)
- Génériques : 45%

Quelques chiffres concernant le Tirosint® aux USA : sa part de marché est de 0,4% en volumes, tandis que sa part de marché en valeur atteint 2,8% en 2018, avec un CA passé de 41 M\$ en 2014 à 84 M\$ en 2018. Cette nouvelle spécialité a été développée conjointement par des endocrinologues Italien et le laboratoire suisse IBSA. C'est pourquoi nous allons maintenant développer le marché Italien qui présente à cet égard une spécificité.

c) Marché Italien

Pays latin à l'économie très administré au niveau des médicaments, l'Italie présente une structure de marché relativement semblable à la France, avec néanmoins une différence singulière : l'absence totale de génériques et l'application de prix très bas remboursés aux spécialités.

Le référentiel de prix est le suivant :

- Euthyrox® : 2€47 pour 50 cp, soit l'équivalent d'1€50 pour 1 mois de traitement
- Tirosint® : 7€55

International Product Name	Corporation	2014	2015	2016	2017	2018
Total		48 081 511	44 323 296	48 182 959	53 666 417	60 590 066
EUTHYROX		36 290 827	30 962 276	31 099 947	32 053 990	33 928 008
EUTHYROX	MERCK KGAA	36 290 827	30 962 276	31 099 947	32 053 990	33 928 008
TIROSINT		8 190 957	10 305 836	13 849 947	18 036 426	22 766 964
TIROSINT	IBSA	8 190 957	10 305 836	13 849 947	18 036 426	22 766 964
TIROIDE IBSA @ ITALY		1 332 024	1 220 083	1 347 654	1 554 062	1 697 709
TIROIDE IBSA @ ITALY	IBSA	1 332 024	1 220 083	1 347 654	1 554 062	1 697 709
LIOTIR @ ITALY		1 717 686	1 333 312	1 344 524	1 430 035	1 546 900
LIOTIR @ ITALY	IBSA	1 717 686	1 333 312	1 344 524	1 430 035	1 546 900
Others		550 017	501 789	540 887	591 904	650 485

Tableau 11 : Marché Italien lévothyroxine – Chiffre d'affaires (US \$).

On retrouve ainsi un marché de taille quasi semblable à la France avec 60 M€ de CA, un très faible nombre de références commercialisées sur le marché : la spécialité de référence historique Euthyrox®, la spécialité innovante Tirosint® et enfin quelques génériques en taille quasi négligeable.

International Product Name	Corporation	2014	2015	2016	2017	2018	Change
Total		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0
EUTHYROX		91,0	89,2	87,4	85,8	84,3	-6,7
EUTHYROX	MERCK KGAA	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0
TIROSINT		6,3	8,0	9,7	11,3	12,7	6,4
TIROSINT	IBSA	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0
TIROIDE IBSA @ ITALY		0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,0
TIROIDE IBSA @ ITALY	IBSA	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0
LIOTIR @ ITALY		0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,0
LIOTIR @ ITALY	IBSA	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0
Others		1,9	2,0	2,1	2,1	2,2	0,3

Tableau 12 : Marché Italien lévothyroxine – Parts de marché (volumes).

Le ratio en volumes est ici de 84% pour la spécialité de référence, 14%€ pour le Tirosint® et 2% pour le générique de Teva.

Il est important de noter que la pénétration de marché du Tirosint® est très dynamique, avec une part doublée entre 2014 et 2018, au détriment de la spécialité historique qui s'érode, le marché étant dual.

International Product Name	Corporation	2014	2015	2016	2017	2018
Total		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
EUTHYROX		75,5	69,9	64,5	59,7	56,0
EUTHYROX	MERCK KGAA	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
TIROSINT		17,0	23,3	28,7	33,6	37,6
TIROSINT	IBSA	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
TIROIDE IBSA @ ITALY		2,8	2,8	2,8	2,9	2,8
TIROIDE IBSA @ ITALY	IBSA	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
LIOTIR @ ITALY		3,6	3,0	2,8	2,7	2,6
LIOTIR @ ITALY	IBSA	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Others		1,1	1,1	1,1	1,1	1,1

Tableau 13 : Marché Italien lévothyroxine – Parts de marché (valeur).

Le ratio en valeur à retenir ici et qui est corrélé au prix de vente plus élevé du Tirosint® est le suivant (2018) :

- Spécialité de référence : 56%
- Tirosint® : 43%
- Génériques : 1%

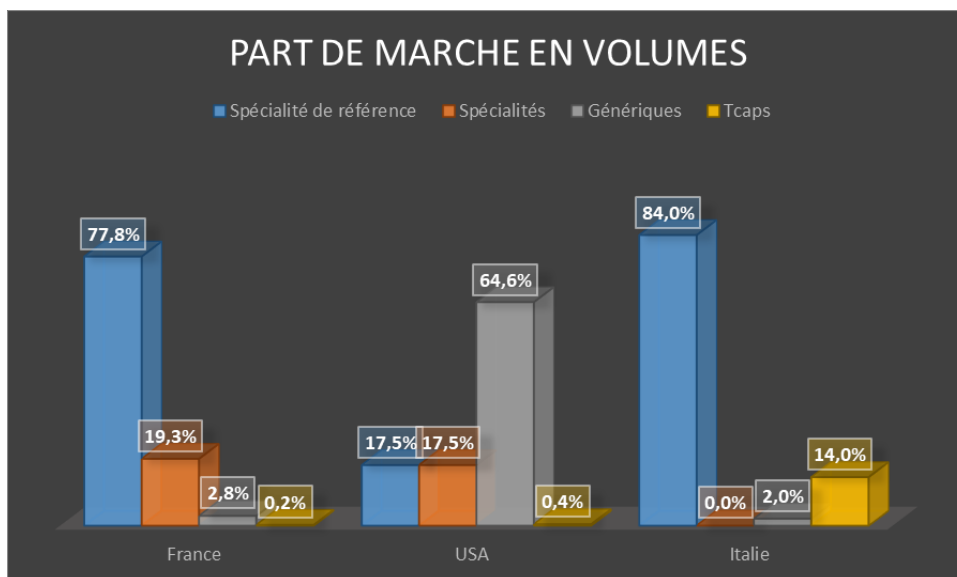


Figure 11 : Synthèse des parts de marché en volume

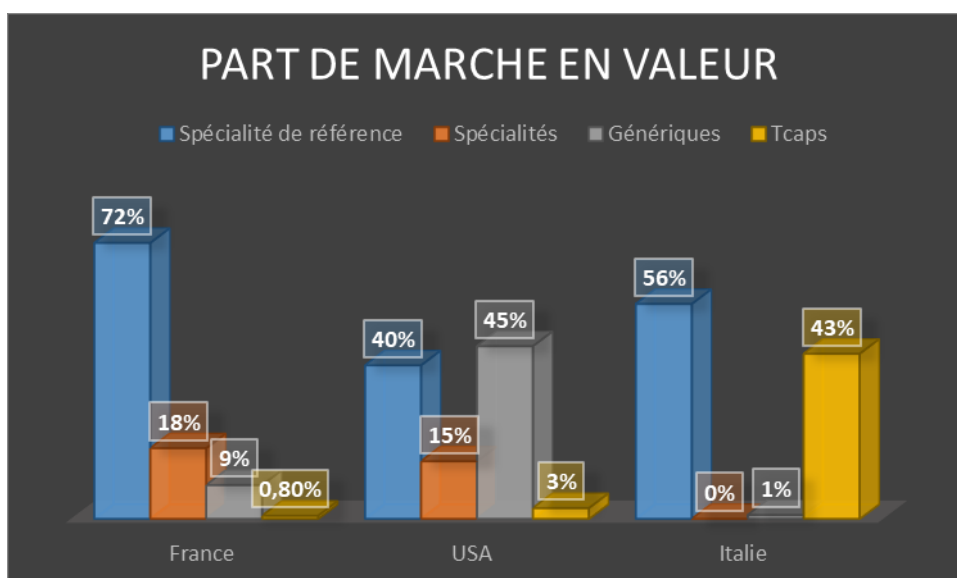


Figure 12 : Synthèse des parts de marché en valeur.

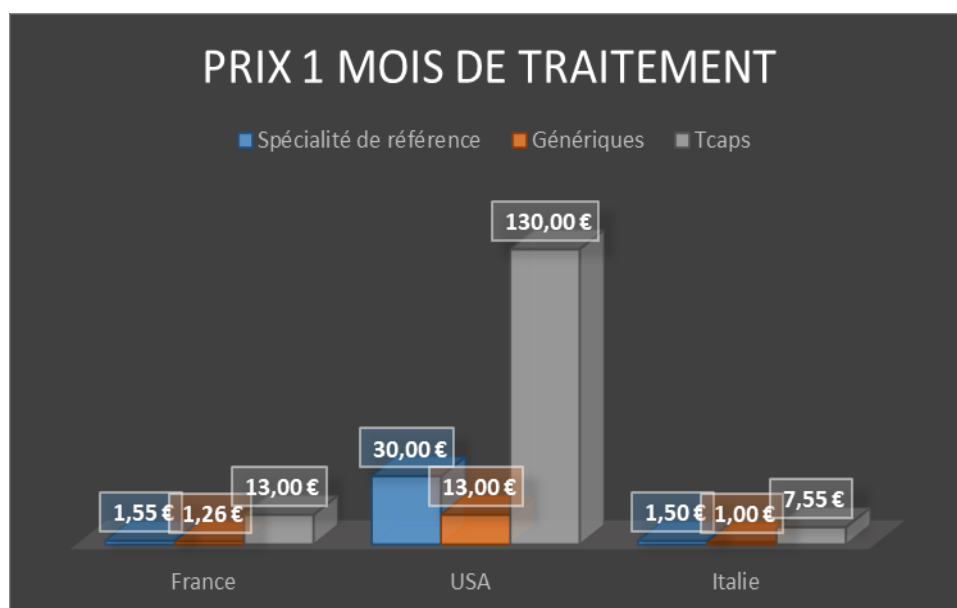


Figure 13 : Synthèse du prix d'un mois de traitement.

4. Tirosint® : dossier clinique

Afin d'appréhender la différenciation du Tirosint®, nous allons nous plonger dans son dossier réglementaire Européen et FDA, ainsi que dans l'analyse du CEPS français.

C'est un traitement enregistré pour les indications thérapeutiques suivantes :

- Traitement d'un goitre euthyroïdien bénin
- Prévention des récurrences de goitre après résection d'un goitre euthyroïdien, en fonction du statut hormonal postopératoire
- Traitement hormonal substitutif de toutes les formes d'hypothyroïdie
- Traitement freinateur et substitutif en cas de tumeur maligne de la thyroïde
- Traitement adjuvant au cours du traitement par antithyroïdiens de synthèse (dosages de 13, 25, 50, 75, 88 et 100 µg uniquement)
- Test de suppression thyroïdienne (dosages de 100 et 200 µg uniquement)

Le besoin médical est défini comme partiellement couvert par le CEPS : « La lévothyroxine sodique est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite (ou substance dite « à dose critique »). L'ajustement posologique de ce traitement au long cours est individuel et nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, l'équilibre thyroïdien du patient pouvant être sensible à de très faibles variations de dose. Plusieurs spécialités à base de lévothyroxine sont déjà remboursables. En raison de la marge thérapeutique étroite et de la nécessité d'un ajustement posologique individuel de ce traitement, le besoin médical est partiellement couvert ».

Le Tirosint® a été enregistré par le biais d'une procédure nationale en Italie, aux USA et en Suisse, puis par le biais de la procédure décentralisée dans de multiples Européens.

AMM à l'étranger :

Pays	Procédure date	Nom de spécialité	AMM
			Indications et conditions particulières
Allemagne	Décentralisée - 10/11/2011	TIROSINT ²	TIROSINT from 25 to 200 micrograms soft capsules - Treatment of benign goitre with euthyroid function - Prophylaxis against recurrent goitre after resection of a goitre with euthyroid function, depending on postoperative hormone status
Danemark	Décentralisée - 20/04/2011		- Thyroid hormone replacement in hypothyroidism - Suppression therapy for malignant thyroid tumour
Grèce	Décentralisée - 02/03/2012		- Supportive therapy in thyrostatic treatment of hyperthyroidism - Thyroid suppression test
Pays-Bas	Décentralisée - 07/04/2011		TIROSINT 13 micrograms soft capsules - In children as an initial dose for thyroid hormone replacement in hypothyroidism, - In elderly patients, patients with coronary heart disease and patients with severe or chronic hypothyroidism as low initial dose which should then be increased slowly and at prolonged intervals (e.g. gradually increasing the dose by 13 µg every 14 days) with frequent monitoring of thyroid hormone values.
République slovaque	Décentralisée - 19/05/2011		- In any patient requiring gradual increase of levothyroxine dose
Suisse	08/04/2008		Substitution d'hormone thyroïdienne pour adultes et enfants souffrant d'hypothyroïdie de toute origine. Hypothyroïdie congénitale. Traitement de suppression et de substitution en cas de néoplasme thyroïdien, principalement après thyroïdectomie. Comme adjuvant associé à un traitement thyrostatique de l'hyperthyroïdie, après stabilisation euthyroïdienne. Test de la fonction thyroïdienne.
USA	13/10/2008		Tirosint peut être utilisé pour la prévention des récurrences après ablation d'un goitre TIROSINT is L-thyroxine (T4) indicated for adults and pediatric patients 8 years and older with: • Hypothyroidism - As replacement therapy in primary (thyroidal), secondary (pituitary), and tertiary (hypothalamic) congenital or acquired hypothyroidism • Pituitary Thyrotropin (Thyroid Stimulating Hormone, TSH) Suppression - As an adjunct to surgery and radioiodine therapy in the management of thyrotropin-dependent well-differentiated thyroid cancer

Tableau 14 : AMM du Tirosint (CEPS).

La voie réglementaire utilisée aux USA est la 505b2, permettant de développer des spécialités hybrides.

Le produit de référence utilisé comme comparateur est le Synthroid® pour la FDA, et l'Euthyrox® en Europe.

Les arguments développés par la société IBSA pour justifier le développement d'une technologie capsule molle sont les suivants :

1. La variabilité d'un lot à l'autre et/ou d'unité à unité était un problème important avec les comprimés car l'uniformité de la distribution de T4 à travers chaque unité posologique était difficile à atteindre. Les capsules molles utilisant la substance active à l'état de solution, l'uniformité de distribution n'est alors plus un problème.
2. Les capsules molles ont une enveloppe extérieure qui apporte une protection supplémentaire face aux facteurs tels que l'eau, l'air, l'humidité qui sont connus pour avoir une incidence délétère sur la stabilité.
3. Le processus de fabrication des comprimés par compression peut générer des températures jusqu'à 200 degrés, ce qui peut également altérer la stabilité. Le processus de fabrication des capsules molles ne dépasse lui jamais les 40 degrés.
4. Une capsule molle est plus facile à avaler qu'un comprimé
5. La technologie de capsule molle est plus aisée et moins nuisible car il permet de s'affranchir de l'étape de mélange de la poudre sèche.

La demande d'inscription de la spécialité Tcaps®, capsule molle à base de lévothyroxine s'appuie sur 5 études dont :

- deux études de pharmacocinétique ayant comparé la biodisponibilité de la lévothyroxine après administration de TIROSINT® (capsule molle) et après administration d'une présentation en comprimé non disponible actuellement en France chez des patients ayant un pH gastrique normal et un pH gastrique augmenté. Elles suggèrent une meilleure biodisponibilité de la lévothyroxine avec la spécialité TIROSINT® par rapport à la spécialité en comprimé en cas de pH gastrique augmenté, mais ne permettent pas de conclure sur l'intérêt de TIROSINT® par rapport à l'une des spécialités actuellement disponibles en France.
- une étude rétrospective américaine sur dossiers qui a étudié l'effet du changement de traitement d'une forme « comprimé » (sans précision) à une forme « capsule molle » sur le taux de TSH, le pourcentage de patients ayant eu une modification de la dose de thyroxine et sur les symptômes. Cette étude ne permet pas de conclure sur l'intérêt de la forme « capsule molle » par rapport à l'une des spécialités actuellement disponibles en France.
- deux études de faible niveau de preuve qui ont évalué l'effet du changement de traitement d'une forme comprimé à une forme capsule molle (TIROSINT®) en cas de maladie responsable d'une augmentation du pH gastrique et après absorption de café. Elles suggèrent une meilleure absorption de la lévothyroxine sous forme de capsule molle (TIROSINT®). Ces études ne fournissent aucune donnée concernant un éventuel effet clinique du changement de spécialité chez les patients.

Aucune des cinq études déposées ne permet d'évaluer d'un éventuel effet clinique du changement de spécialité. Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance il n'est pas attendu d'impact de Tcaps® sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie. En conséquence, Tcaps® n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical partiellement couvert identifié. Les spécialités TCAPS® participent cependant à la diversification de l'offre thérapeutique des médicaments à base de lévothyroxine.

Le SMR rendu par Tcaps® est important dans les indications de l'AMM. Tcaps® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs cliniquement pertinents.

CONCLUSION

Des facteurs physiologiques, physicochimiques et biopharmaceutiques sont donc susceptibles d'impacter l'absorption orale de la lévothyroxine, ce qui explique la biodisponibilité de 40 à 80%

Sur la base des propriétés de la lévothyroxine et parmi les facteurs susceptibles d'impacter l'absorption orale des médicaments, nous pouvons mettre en évidence les mécanismes principaux pouvant impacter la biodisponibilité des préparations de LT4 :

- La vitesse de solubilisation de la substance active au niveau de l'estomac
- Le pH gastrique
- La formation de liaisons et/ou de complexes au niveau du tractus gastro-intestinal.

En conclusion des données de la littérature faisant mention des problèmes de stabilité du sel sodique de lévothyroxine, nous retenons les points suivants :

- Les formes commerciales font principalement appel au sel sodique de lévothyroxine sous sa forme cristalline pentahydratée plus stable
- La substance active est sensible à la lumière, à l'oxygène, à la température et à l'humidité
- Les mécanismes et produits de dégradation pourraient être différents à l'état solide et en solution. Un pH acide est défavorable.
- A l'état solide, un processus de déamination serait en cause de la dégradation, processus ralenti par la présence d'acides.

La lévothyroxine sodique est donc une molécule atypique, tant au regard de ses propriétés physico-chimiques et de ses propriétés pharmacologiques. Sujette à de nombreuses interactions, maintenir sa stabilité dans le temps et une biodisponibilité équivalente chez l'ensemble des patients est un réel défi, à mettre en relief avec la marge thérapeutique étroite de son dosage pour parvenir à un état d'euthyroïdie.

La découverte de son histoire, des singularités réglementaires mais encore des disparités de marché permettent d'avoir une vision exhaustive de ce médicament indispensable pour des millions de patients chroniques. Le regard croisé réglementaire/clinique a mis en évidence l'absence de preuves cliniques robustes permettant de revendiquer une différenciation auprès des autorités réglementaires, avec cependant un certain nombre de petites études venant étayer des propriétés relatives.

Le troisième chapitre a pour objet de croiser ce constat théorique avec le ressenti des patients en vie réelle et le besoin médical.

III. ETUDE EN VIE REELLE : VERS UN CHANGEMENT DE PARADIGME

Le chapitre 2 consacré à la lévothyroxine a été l'occasion de mettre en évidence la singularité de cette molécule, et les potentiels retentissements qu'elle pouvait avoir chez les patients, avec notamment les problématiques autour de la stabilité et de la biodisponibilité.

Dès lors, il importait d'une part d'objectiver si oui ou non s'il existe bien des problèmes aujourd'hui chez les patients thyroïdiens et le management de leur pathologie au quotidien, puis d'autre part, en partant de la réponse obtenue, de travailler sur une problématique définie à ce moment bien précis.

Dans un processus d'innovation, il convient de passer par une phase initiale où l'on pose à nouveau le problème, on en décortique méthodiquement et objectivement l'ensemble de ses composantes afin de parvenir ensuite à une problématique non-biaisée et saine comme base de travail pour l'élaboration de solutions : c'est à la base du concept d'issue analysis.

C'est un processus de mise en balance de notre expertise, de nos capacités et de notre expérience avec la complexité du problème. En d'autres termes, nous devons nous assurer que le problème auquel nous sommes confrontés peut être résolu avec des ressources que nous pourrions mobiliser.

Si l'on souhaitait résumer la démarche, partant d'un défi initial posé et challengé, le cheminement devrait permettre in-fine d'objectiver un ou plusieurs problèmes chez les patients hypothyroïdiens.

Avant de rentrer dans le détail de l'étude réalisée, il convient de replacer ici l'ensemble des parties prenantes pouvant interagir :

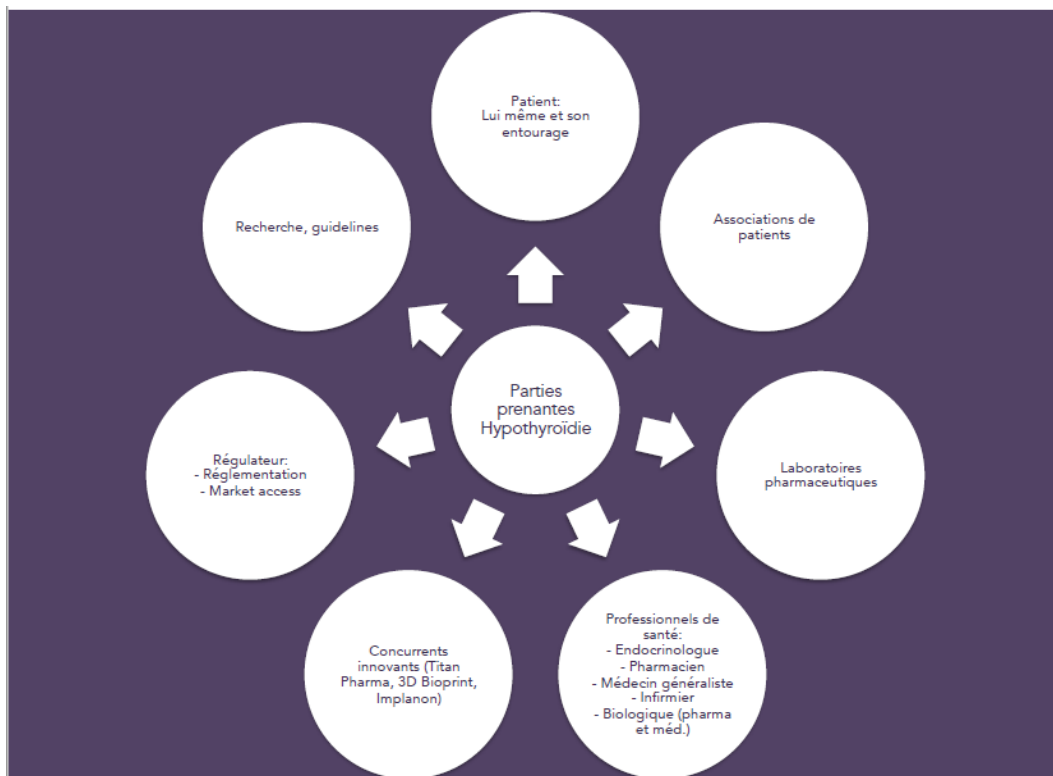


Figure 14 : Parties prenantes.

1. Démarche expérimentale

a) La compréhension du parcours patient

Sur la base des informations collectées, le parcours de base d'un patient atteint d'hypothyroïdie a été établi : le diagnostic se fait à la suite d'une prise de sang mesurant la TSH et un patient est considéré comme hypothyroïdien si son taux de TSH est supérieur à 10 $\mu\text{U/mL}$. Entre 5 et 10 $\mu\text{U/mL}$, c'est une hypothyroïdie légère. Un taux normal de TSH est situé entre 0,3 et 5 $\mu\text{U/mL}$.

La prise de sang doit être effectuée toutes les six semaines à partir de la mise en place du traitement, puis tous les 2 à 3 mois jusqu'à ce le dosage optimal soit trouvé. Une fois stabilisé, le patient doit surveiller son taux une fois par an.

Les patients sont suivis soit par un endocrinologue soit par un médecin généraliste, qui délivre généralement une ordonnance pour une boîte de 30 jours renouvelable deux fois.

Les symptômes les plus répandus sont la fatigue, le manque d'entrain, la perte d'appétit, la prise de poids, l'irritabilité et les courbatures. L'hypothyroïdie se soigne principalement grâce à la lévothyroxine, une hormone de synthèse (T4) présente dans le Lévothyrox® notamment. Elle existe à la fois sous forme de comprimé ou sous forme de goutte. C'est une hormone à prendre chaque jour, à la même heure, si possible 30 minutes avant le petit déjeuner pour être à jeun et éviter les interférences avec le bol alimentaire. Le but est d'obtenir un apport constant en hormones.

b) Elaboration de la problématique

Cette phase a été une des plus compliquées à mettre en œuvre.

En effet, mon postulat de départ avait été de m'orienter directement sur la question de la prise quotidienne d'un comprimé, que j'avais identifié comme contraignante, d'une part parce qu'elle doit s'effectuer dès le réveil et tout le temps à la même heure et d'autre part car la prise quotidienne rappelle tous les jours au patient qu'il est malade.

Le défi qui en résultait était donc « Comment faire pour que les personnes atteintes d'hypothyroïdie oublient leur condition de malade », avec pour finalité la mise au point un traitement thérapeutique de long terme qui permettrait au patient d'oublier sa maladie.

J'ai néanmoins assez rapidement remis en question cette approche pour la raison suivante : cette problématique était en réalité une hypothèse, posée sur le fait que le traitement actuel n'était pas satisfaisant et qu'il avait besoin d'être facilité. Il y avait donc un biais évident, et une étape supplémentaire était déjà franchie trop rapidement.

Finalement, j'ai décidé de retravailler ma problématique et me placer sous l'angle du besoin patient :

« Existe-t-il un besoin côté patient atteint d'hypothyroïdie de faciliter au quotidien la prise du traitement ? ».

L'objectif à travers cette problématique est d'objectiver si les variabilités théoriques de la molécule se reflètent chez les patients en vie réelle dans le management de leur maladie, et aussi de faire émerger d'autres besoins éventuels.

c) Questionnement des parties prenantes

La liste des parties prenantes étant nombreuse, j'ai décidé pour une question de temps, de puissance statistique et de disponibilités des personnes de me focaliser sur deux types d'acteurs, à savoir les patients et les pharmaciens d'officine.

Afin de faire émerger le plus d'informations possibles, j'ai opté pour une approche combinée et croisée, qualitative et quantitative, à savoir :

- Conduite d'interviews auprès de 8 pharmaciens d'officine
- Conduite d'interviews auprès de 11 patients
- Questionnaire envoyé à un grand échantillon de patients : 117 réponses reçues

Pour procéder le plus logiquement possible, l'envoi du questionnaire a été réalisé en premier sur différents forums et groupes de patients sur les réseaux sociaux, puis les entretiens qualitatifs effectués, pour récolter in-fine 4 semaines plus tard l'ensemble des résultats.

Les réponses détaillées étant confidentielles, il m'est impossible de les retranscrire dans leur intégralité. Néanmoins, une synthèse des entretiens qualitatifs et du questionnaire a été réalisée, de façon unitaire puis de façon croisée dans l'optique de ressortir les faits marquants, les occurrences, mais aussi les signaux faibles et les différenciations qui peuvent être soulignés.

2. Résultats

a) Conduite d'interviews auprès de 8 pharmaciens d'officine

Huit pharmaciens ont été rencontrés à Rueil-Malmaison, Suresnes et Fontaine-le-Fleury. Ces entretiens ont surtout servi à en savoir plus sur la relation du patient à son traitement : globalement les patients connaissent bien leur maladie au bout d'un certain temps et la majorité des pharmaciens pensent qu'il y a une bonne observance car les patients redoutent les symptômes. Il existe un problème autour du fait que ça peut prendre du temps avant de trouver le bon palier, parfois jusqu'à deux ans.

L'une des fortes contraintes de ce médicament est liées au fait que la marge entre la dose thérapeutique et la dose toxique est étroite : ça se joue au micro dosage et si mal ajusté, basculement de l'hyperthyroïdie à l'hypothyroïdie par exemple, toujours des symptômes ressentis. De plus, comme les médicaments existent seulement par palier de 25 µg, il faut parfois mettre au point des posologies pour des dosages qui n'existent pas en jouant avec les dosages existants, et c'est au pharmacien d'identifier avec quel patient il peut se permettre le faire (patients responsables et autonomes).

Beaucoup de pharmaciens ont évoqué la question de la confiance, qui a été remise en question avec le changement de formule, il a fallu rassurer les patients car il y avait relativement peu de plaintes avant. Certains patients ont voulu arrêter leur traitement mais il est compliqué d'interrompre ce dernier une fois qu'il a été commencé.

b) Conduite d'interviews auprès de 11 patients

Ces patients sont répartis géographiquement dans la région des Hauts de France majoritairement, ainsi que sur Paris. Ils sont issus de mon réseau familial et professionnel avec une représentation sociale homogène.

Sur ces 11 patients, 9 sont des femmes et 2 des hommes, ce qui reflète l'incidence en vie réelle de la maladie. Au niveau des âges, les classes de répartition sont les suivantes : moins de 30 ans : 1 personne, 30-40 ans : 1 personne, 40-50 ans : 4 personnes, 50-60 ans : 4 personnes et > 60 ans : 1 personne.

c) Questionnaire de 117 patients

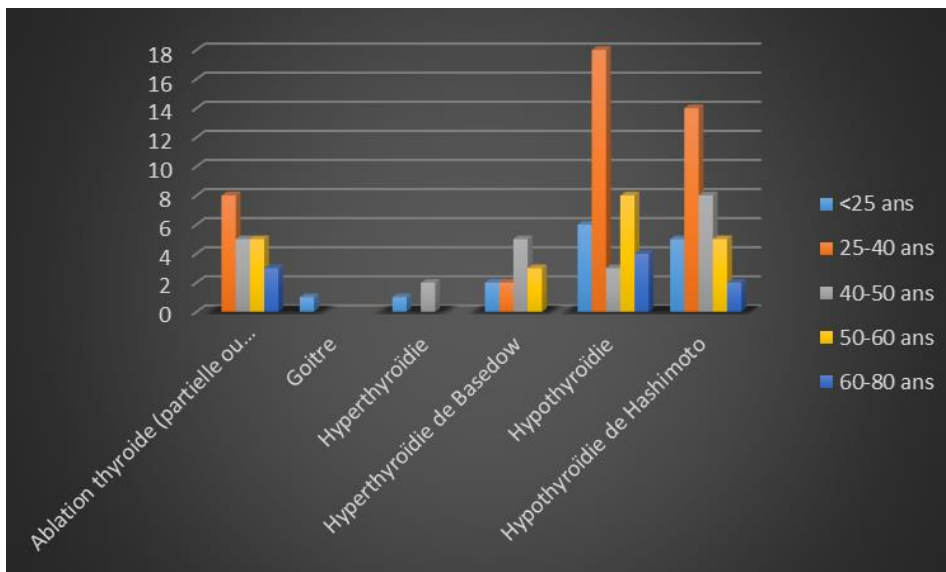


Figure 15 : Nombre de patients interrogés en fonction de leur classe d'âge et de leur pathologie.

La première observation est que la classe d'âge la plus représentée dans ce questionnaire est relativement jeune : les 25-40 ans.

De façon assez logique mais confirmée ici également, l'hypothyroïdie bénigne et d'Hashimoto ainsi que les cas de thyroïdectomies sont les cas les plus représentés.

Il est intéressant de souligner que 56% des patients déclarent être suivis par leur généraliste, 39% seulement par un endocrinologue et 5% par les deux.

La majorité des patients interrogés a été diagnostiqué il y a plus de 5 ans.

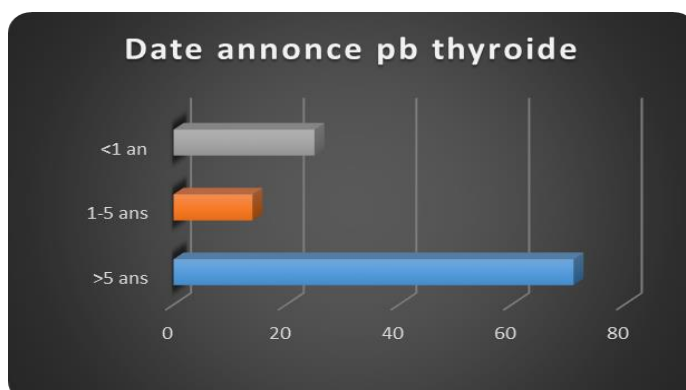


Figure 16 : Nombre de patients interrogés et ancienneté du diagnostic

L'analyse des autres données qualitatives et quantitatives nous a permis d'identifier les points de douleur de suivant.

35% des personnes interrogées indiquent ressentir toujours des effets et des symptômes malgré le traitement (fatigue, prise de poids, énervement) car ils ont du mal à trouver leur palier idéal de dosage. Pour expliquer ces symptômes, la question du changement de formule du Lévothyrox® est souvent revenue dans les entretiens.

Le début de la maladie est une période compliquée pour les patients, d'une part parce que l'ajustement du dosage peut prendre du temps et demande une forte implication (prise de sang et rendez-vous médical tous les mois, achat d'une nouvelle boîte en conséquence) et d'autre part parce qu'il faut s'habituer à vivre avec la maladie.

Certains patients évoquent l'idée qu'ils ne se sont plus reconnus et que c'est leur personnalité qui a changé.

Au quotidien, 60% des patients interrogés ne trouvent pas cela contraignant de prendre un médicament. Pour les autres, c'est surtout la peur de l'oubli qui revient pour expliquer la contrainte.

40% des patients indiquent oublier de prendre parfois leur traitement (9,5% qui utilise un moyen de rappel). En cas d'oubli, s'ils s'en rendent compte avant le déjeuner ils le prennent, sinon ils attendent le lendemain.

50% des patients ne le prennent pas toujours à la même heure (différence entre la semaine et le weekend, horaires de travail variables) et la plupart sont conscients que cela a des effets sur l'impact de leur traitement.

30% des patients doivent scinder leurs comprimés pour obtenir la bonne dose médicamenteuse. Sur ce total, la moitié trouve cela contraignant.

Enfin, 60% des patients interrogés ne se sentent pas assez informés sur leur maladie. Lorsqu'ils ont une question, ils s'adressent en majorité à leur médecin ou à leur pharmacien. 30% indiquent faire des recherches sur internet, via les forums ou les communautés sur les réseaux sociaux.

Sur la fréquence des prises de sang, 18% en font tous les mois, 31% quatre fois par an, 25% deux fois par an et 13% une fois par an.

Le graphique ci-après reprend de façon exhaustive l'ensemble des effets secondaires ressentis et explicités par les patients.

Les deux principaux à faire ressortir sont l'état de fatigue et le caractère compliqué à équilibrer son traitement.

Effets secondaires ressentis

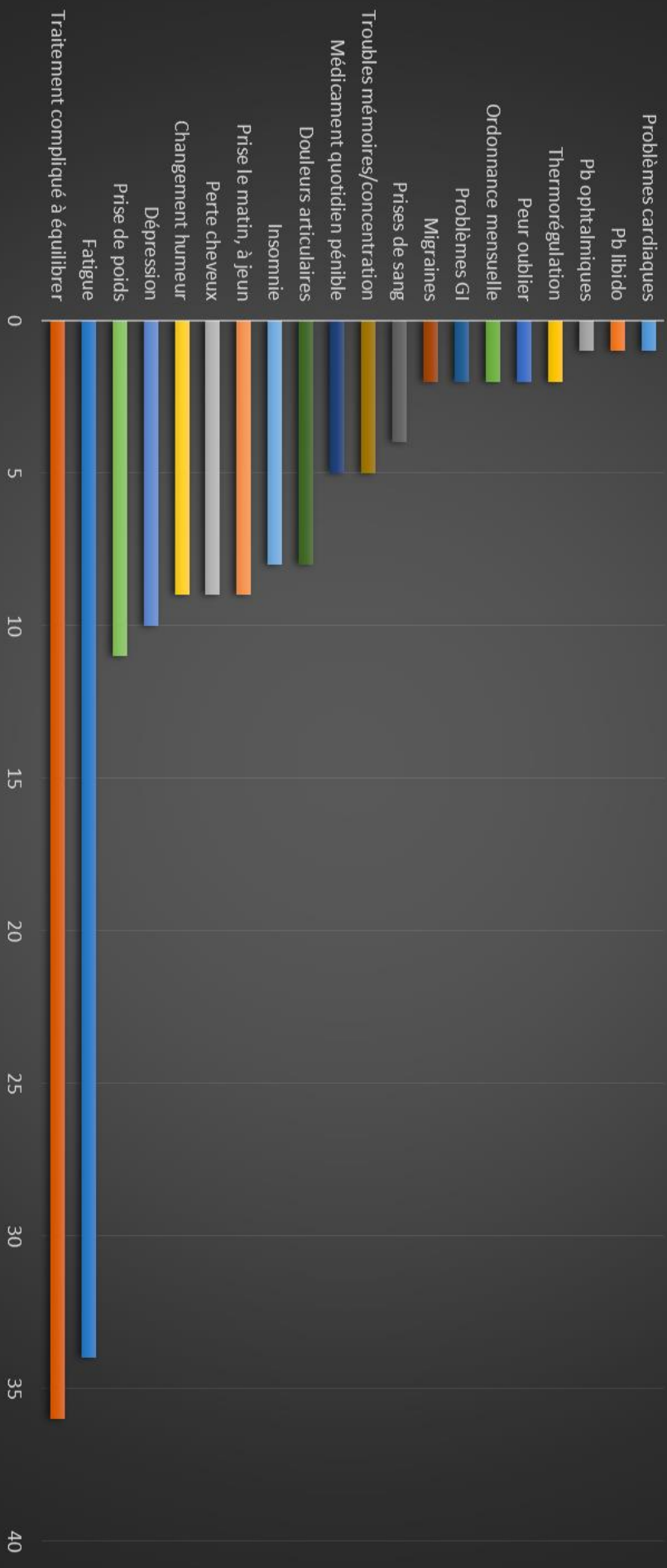


Figure 17 : Nombre de patients ressentant les effets secondaires explicites.

3. Personas

A partir de l'analyse de toutes ces données, un travail a été réalisé afin de faire ressortir les personas.

Ces derniers représentent un archétype d'un groupe de personnes. Ils ont en commun des motivations, des comportements et des priorités. Ainsi ils représentent un groupe cible pour un produit ou un service donné.

Trois profils types ont été objectivés. Leur parcours en tant que patient a été décrypté et analysé schématiquement selon une méthode graphique reprenant un axe des abscisses de temporalité et un axe des ordonnées représentant la douleur, le caractère pénible d'une action.

a) Le patient naïf à stabiliser

Courbe d'expérience 1: **nouveau patient non stabilisé**

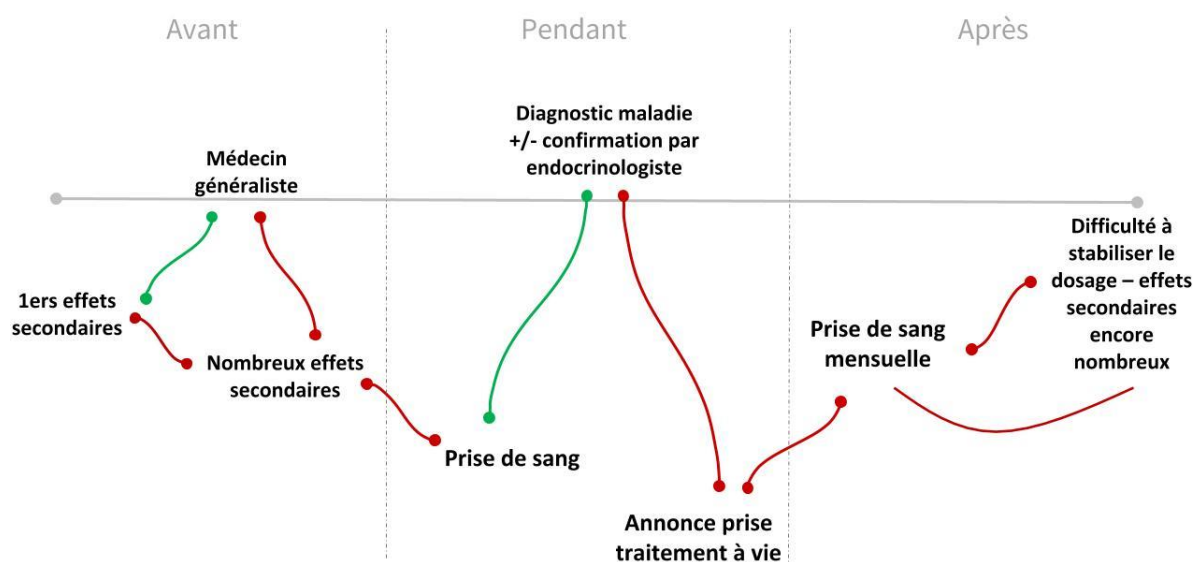


Figure 18 : Patient naïf à stabiliser.

Ce persona a pour caractéristique principale d'être un patient dit naïf, n'ayant encore jamais reçu de traitement. Face à des effets secondaires anormaux ressentis, il va plus ou moins tarder à consulter son médecin généraliste.

Une fois la prise de sang effectuée, le diagnostic tombe avec l'annonce d'un traitement chronique à prendre à vie, période très compliquée à vivre pour le patient.

Il s'en suit une série de prises de sang à effectuer toutes les 6 semaines jusqu'à parvenir à équilibrer son traitement.

L'initiation du dosage par une dose poids est à mettre en relief ici avec la forte variabilité non seulement en termes de stabilité de la Lévothyroxine, mais aussi en termes de biodisponibilité variant de 40 à 80%.

b) Le patient chronique devenu difficile à stabiliser

Courbe d'expérience 2: patient chronique difficile à stabiliser

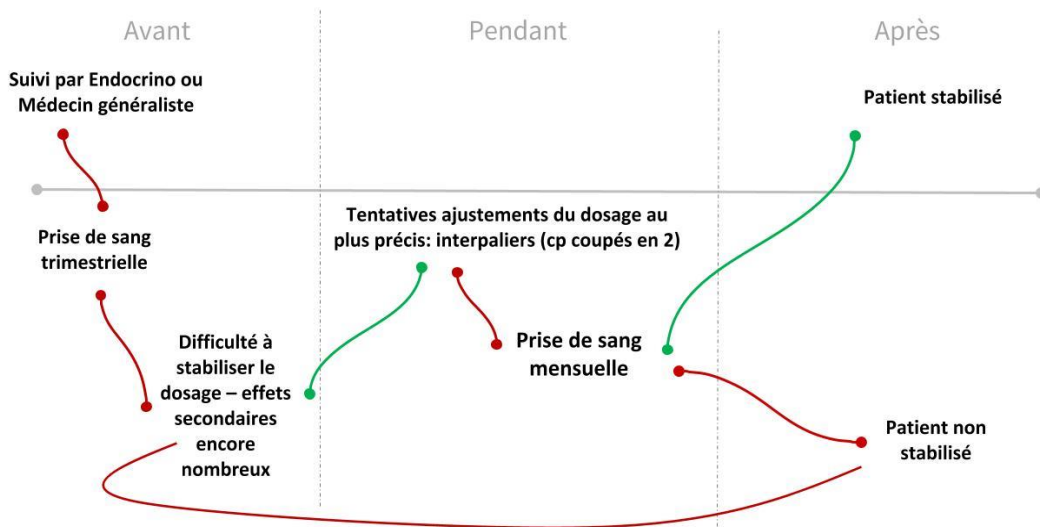


Figure 19 : Patient chronique difficile à stabiliser.

Nous sommes face ici à un patient traitement depuis plusieurs années avec de la Lévothyroxine, et faisant face à de nouvelles complications pour stabiliser son dosage, face à de nombreux effets secondaires ressentis.

Bien souvent l'adaptation de dosage avec un faible ajout ou diminution est réalisée par le médecin, afin de parvenir à nouveau aux valeurs cibles de TSH et T4.

Face à des cas récalcitrants où il est particulièrement compliqué de restaurer l'état d'euthyroïdie, il convient de réaliser un entretien approfondi avec le patient afin de le questionner sur les modalités de prise de son traitement, sur la réelle observance, sur les modalités de conservation de son traitement, mais encore sur tout changement ayant pu arriver dans sa vie (prise d'un autre médicament, démarrage d'un régime vegan, brûlures d'estomac soignées par des IPP sans ordonnance etc).

c) Le patient « flexible »

Courbe d'expérience 3: patient chronique stabilisé +/- rythme de vie particulier

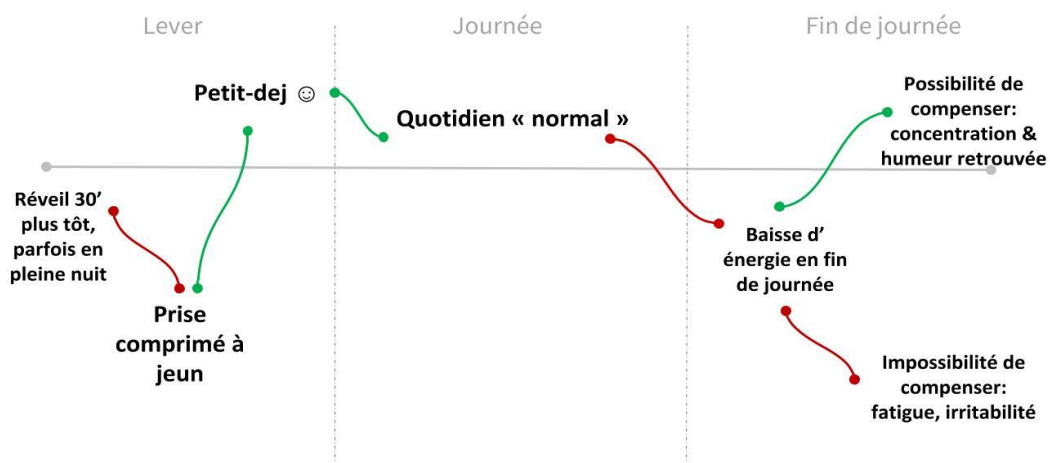


Figure 20 : Patient chronique flexible

Ce persona a pour caractéristique principale d'être stabilisé au niveau de son traitement mais d'être flexible dans sa vie quotidienne.

Il va jongler entre différentes modalités de prise de son traitement, que ce soit de façon concomitante avec différents régimes alimentaires ou prises d'autres traitements et/ou compléments alimentaires. Son travail peut également lui imposer des horaires contraignants ne lui permettant pas de prendre son traitement tous les jours à la même heure.

Bien qu'il soit parvenu à s'équilibrer sur le long terme, il considère les modalités de prise comme très pénibles et non adaptées à son rythme.

4. Enjeux

Les principaux défis qui ont émergé de l'analyse des entretiens sont les suivants :

- Comment faire pour parvenir rapidement et de la façon la moins contraignante possible (prises de sang, effets secondaires) à un état d'euthyroïdie en phase d'initiation du traitement avec un dosage adapté ?
- Comment diminuer les facteurs pouvant conduire à déstabiliser un patient chronique ?
- Et enfin comment rendre la prise du traitement le plus flexible possible ? Comment faire pour que le réveil d'un patient hypothyroïdien soit le même que celui d'une personne sans problème de santé ?

CONCLUSION

La réalisation de cette étude en vie réelle avec un design croisé qualitatif et quantitatif aura permis de faire émerger de très nombreux enseignements sur la gestion quotidienne des patients avec leur traitement.

De façon assez notable, on a pu remarquer que c'est une pathologie qui touche essentiellement une classe d'âge d'actifs, des femmes majoritairement. Les effets secondaires peuvent être très nombreux et non spécifiques (asthénie, prise de poids etc.), renforçant la défiance quant à la confiance à accorder au patient face aux mesures biologiques que sont la TSH et la T4.

L'analyse approfondie a permis de mettre en évidence trois types de personas. Face à ces profils, de nouveaux enjeux émergent, avec notamment le fait de parvenir rapidement à un état d'euthyroïdie en phase d'initiation du traitement avec un dosage adapté, de diminuer les facteurs pouvant mener à déstabiliser un patient chronique (concept d'hypothyroïdie réfractaire), et enfin rendre la prise du traitement le plus flexible possible.

L'objet du dernier chapitre va ainsi être d'intégrer les propriétés de la molécule abordées dans le chapitre précédent et ces nouveaux défis objectivés dans notre époque « moderne », qui a subi nous allons le voir de nombreuses mutations historiques portant le terreau fertile de nouvelles innovations rendues désormais possibles.

IV. UNE NOUVELLE ÈRE PROPICE À L'INNOVATION

Historiquement, le rôle de l'industrie pharmaceutique a été de développer la science et les médicaments pour la prévention et le traitement des maladies. Le business-model fondamental est resté relativement inchangé depuis ses débuts dans la chimie il y a 150 ans, basé sur l'innovation dans les domaines de la découverte médicale et de la commercialisation, toujours essentiellement axé sur les molécules thérapeutiques ou curatives. On est dans une industrie de la maladie, par opposition aux acteurs émergents type GAFAM qui s'instaurent comme acteurs de la santé.

1. Mutations historiques

Au cours des 20 dernières années, la place et le rôle du patient ont considérablement évolué. Ce nouveau paradigme est la résultante de multiples changements que nous allons passer en revue.

a) Vieillesse de la population et pathologies chroniques

La population mondiale vieillit, et les changements démographiques et épidémiologiques associés à l'augmentation de l'espérance de vie et au vieillissement rapide de la population représentent l'un des défis de notre époque^[38]. Au cours des cinq dernières décennies, l'espérance de vie a augmenté globalement de près de 20 ans, passant de 46,5 années dans les années 1950-1955 à 66,0 années en 2000-2005. Globalement, le taux moyen de croissance annuelle des personnes âgées de 80 ans et plus (3,8 %) est actuellement le double du taux de croissance de la population âgée de 60 ans et plus (1,9 %).

Or, l'augmentation de l'espérance de vie, aussi bien dans les pays développés qu'en développement, est souvent associée à une augmentation de la durée de vie avec des maladies chroniques.

Selon la définition reprise dans le « Plan 2007-2011 Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques »^[39], une maladie chronique est une maladie de longue durée, évolutive, souvent associée à une invalidité et à la menace de complications graves.

Ce même plan estime que le nombre de personnes vivant actuellement en France avec une pathologie chronique et recevant un traitement régulier pour celle-ci (au moins six fois par an) varie de 15 millions (hors hypertension artérielle) à 28 millions. Quant aux maladies dégénératives, elles toucheraient aujourd'hui près de 1,1 million de personnes.

De plus en plus, les systèmes de soins de santé du monde entier vont donc devoir lutter pour gérer une proportion croissante de personnes âgées présentant des invalidités et des maladies chroniques. Ce fardeau est également porté par les personnes âgées elles-mêmes, leurs familles, les communautés et les sociétés.

Ce facteur est d'autant plus corrélé à notre sujet que le patient type diagnostiqué dans la pathologie hypothyroïdienne est une femme de 45-50 ans, qui va donc prendre un traitement chronique à vie.

b) Les patients au centre du système de soin

Face à l'essor des pathologies chroniques, nous sommes passés d'un modèle où les soins de santé étaient centralisés par les hôpitaux, alors conçus pour optimiser l'efficacité et l'efficience du système de santé interne à un système où les soins sont prodigués par une myriade de prestataires de soins de santé ayant divers degrés de coordination du système.

Paradoxalement, avec une maladie chronique, bien que davantage de prestataires de soins de santé participent aux soins des patients, le patient reste le membre le plus important de cette équipe de soins. Par exemple, un patient diabétique peut avoir la meilleure équipe de soins et les meilleurs médicaments au monde, mais c'est la modification de son propre comportement qui contribuera à l'obtention de résultats favorables. De ce fait, une proportion croissante de patients sont devenus des acteurs actifs de leurs propres soins.

Cela a ainsi amené les patients à avoir besoin de mieux connaître leur maladie et de participer activement à la coordination de leurs soins.

Dans la pathologie thyroïdienne, les patients deviennent autonomes et acteurs de leur maladie, notamment dans les phases d'initiation du traitement puis de suivi par le biais des prises de sang. On le sensibilise également à l'importance de la prise du traitement à jeun et dans les mêmes conditions quotidiennement.

En échos au premier paragraphe, de par leur prévalence grandissante et leur omniprésence dans la vie quotidienne des patients, les maladies chroniques bousculent les fondamentaux du système de soins et appellent une prise en compte de santé intégrale pour répondre aux impacts sur la vie professionnelle, familiale, affective, sociale et économique.

On passe ainsi d'un « parcours de soins » à une logique de « parcours de santé » voire de « parcours de vie ».

La qualité de vie devient un facteur déterminant de la prise en charge, et au final du résultat du traitement pour le patient : on parle alors d'outcomes. Nous verrons que cela n'est pas sans conséquence dorénavant pour le développement de nouvelles solutions thérapeutiques.

c) L'explosion des connaissances médicales et de la technologie

L'avènement du web santé, la multiplication des applications et des objets connectés de Quantified Self (« auto-mesure ») ont amorcé et permis de nouveaux comportements des individus vis-à-vis de leur santé et dans leur relation avec les professionnels de santé.

En 2010 aux États-Unis, 88 % des Américains ont affirmé avoir au moins une fois cherché de l'information médicale sur internet^[40]. Dans le même temps, en France, une étude révélait que 71 % des Français avaient déjà effectué des recherches en ligne concernant leur santé (ORDRE NATIONAL DES MEDECINS, 2010).

La généralisation de l'accès à Internet a dans un premier temps permis au patient d'accéder plus facilement à des informations santé. Le patient s'est trouvé en mesure de mieux comprendre certains éléments de sa maladie, obtenir des informations sur les traitements existants ou en développement. Les relations patients-médecins sont devenues moins asymétriques.

« Une des dynamiques à l'œuvre dans la transformation du numérique aujourd'hui qui percute la santé comme tous les autres secteurs est une « dynamique d'empouvoirement ». La révolution numérique est avant tout une transformation sans précédent du rapport au savoir et à la connaissance »^[41].

Dans la pathologie thyroïdienne, on se retrouve ainsi face à des patients très demandeurs d'informations sur leur maladie, revenant parfois frustrés et/ou avec des données partielles de leurs consultations chez le médecin ou l'endocrinologue. Cela se perçoit notamment par l'étude des forums très actifs de patients sur la thyroïde, mais également par une analyse SEO (Search Engine Optimization) où il ressort que le mot TSH est requêté plus de 300 000 fois par an, et les mots hypo et hyperthyroïdie 600 000 et 500 000 fois réciproquement.

Les patients deviennent acteurs de leur maladie en sollicitant eux-mêmes les médecins pour se faire prescrire par exemple une nouvelle prise de sang, ou en demandant parfois même l'intégration de marqueurs biologiques additionnels type T3, T3r ou encore de divers anticorps.

d) Des patients désormais connectés

Dans un second temps, l'évolution vers le web 2.0, avec la multiplication des forums puis l'essor des réseaux sociaux, a donné au patient la possibilité d'interagir davantage, à la fois avec des pairs mais aussi avec des experts.

Les informations santé axées sur la pathologie et les traitements ont ainsi pu être enrichies des expériences d'autres patients, avec un accent plus fort mis sur les composantes de qualité de vie, thématique qui restait souvent peu abordée en consultation.

La notion de partage social est un catalyseur pour l'autonomisation du patient. Là où, autrefois, l'information sur l'efficacité des traitements relevait de la compétence exclusive des professionnels de la santé, les patients ont désormais accès à davantage d'informations. Les communautés de patients en ligne qui se concentrent sur des maladies spécifiques peuvent aider les patients à identifier des options de traitement et à les informer sur ce qu'ils peuvent utiliser et / ou transmettre à leurs prestataires de soins de santé. On parle désormais de Patient 2.0^[42].

Une illustration dans la pathologie thyroïdienne peut être une demande explicite de prescription d'une nouvelle hormone de substitution dont le corps médical n'a même pas encore entendu parler – exemple du Tcaps® en France en 2017.

e) Le patient-payeur

En raison de pressions financières systémiques, les gouvernements et les payeurs cherchent de plus en plus à optimiser leurs ressources. Dans ce contexte, de nombreux traitements ne sont pas payés par les régimes de santé publics et privés mais par les patients, on parle alors d' « Out of pocket » (OOP). Dans un récent rapport^[43], les coûts OOP ont augmenté aux USA de 11% rien que sur l'année 2017.

Face à ce nouveau paradigme, l'heure est à l'efficacité des traitements développés d'une part, mais aussi au développement de nouvelles technologies permettant aux patients de mieux contrôler leurs propres soins de santé - que ce soit par le biais de l'éducation, du suivi des maladies, de l'analyse de données générées par le patient ou encore du circuit logistique de fourniture de médicaments.

C'est pourquoi on parle dorénavant de solution thérapeutique, pouvant être perçue comme la combinaison d'un médicament et de services associés.

Le cas du Tcaps® en France prend ici toute sa mesure, avec des patients prêts à payer leur traitement chronique – 12€/mois à vie de leur poche, face à une situation d'absence d'alternatives thérapeutiques et de prise en compte à la marge des critères de qualité de vie. Cela va être développé plus en détails dans le chapitre consacré à l'innovation.

Conclusion

Nous avons donc assisté à la mutation d'un système historique avec l'essor majeur des pathologies chroniques, associé parallèlement à des avancées technologiques et scientifiques majeures ces dernières années qui ont facilité considérablement l'accès à l'information. Aujourd'hui, les patients sont plus informés que jamais et de par l'avènement du Web 2.0 (forums de discussion, réseaux sociaux), les patients peuvent communiquer avec leurs pairs, échanger des expériences et des connaissances en temps réel, former des associations de patient et/ou s'impliquer dans des groupes de soutien. L'équilibre de la relation patient/médecin a donc été contrebalancé, avec une visite chez le médecin aujourd'hui qualitativement différente de ce qu'elle était il y a 10 ans.

Les patients veulent dorénavant dialoguer, comprendre les risques et les avantages des autres traitements disponibles sur le marché. Cela remet certes en cause le médecin, la qualité de son expertise (il devient difficile de se cacher derrière l'autorité). Mais in-fine, le médecin a désormais un patient qui comprend sa pathologie, qui est plus autonome conciliant dans le management de pathologie au quotidien, et qui peut désormais être pro-actif dans la sélection de son traitement.

L'ultime changement apporté à ce modèle centenaire a enfin été l'augmentation du pouvoir des patients-payeurs dans la majorité des pays, devenus les nouveaux « clients finaux » des industriels pharmaceutiques et ayant des attentes différentes dans le choix de leur traitement et dans le développement de nouvelles solutions thérapeutiques, avec la montée en puissance du pouvoir et de l'engagement des patients dans leur propre santé.

2. Industriels pharmaceutiques et patient : nouveaux enjeux

Afin de comprendre les nouveaux défis auxquels font face les entreprises pharmaceutiques, il convient d'expliquer les 5 grandes étapes de développement d'un médicament^[44].

La première phase correspond à l'étape de recherche au cours de laquelle les chercheurs travaillent sur différentes voies métaboliques et sur des processus pathologiques afin de trouver un candidat médicament potentiel.

La phase de recherche préclinique est la seconde étape durant laquelle le candidat médicament est soumis à des tests en laboratoire et sur des modèles in-vitro et ex-vivo afin de répondre aux questions de base relatives à la sécurité.

Vient ensuite la phase de recherche clinique où les médicaments sont testés cette fois sur des personnes (volontaires sains et/ou patients) afin de s'assurer qu'elles sont sûres et efficaces.

La quatrième étape consiste en l'examen réglementaire minutieux des équipes de la FDA de toutes les données soumises concernant le médicament ou le dispositif et ils décident de l'approuver ou non.

A ce stade, le taux d'attrition est très élevé : « De 10 000 molécules criblées à 10 qui feront l'objet d'un dépôt de brevet et 1 qui parviendra à passer toutes les étapes de tests et d'essais cliniques pour devenir un médicament, le chemin de l'innovation au malade est long (douze ans en moyenne), complexe et coûteux.

Enfin, la dernière phase correspond à celle de la commercialisation et de la pharmacovigilance. Définie par l'article R.5121-150 du code de la santé publique, elle a pour objet « la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain », les effets indésirables devant être signalés aux différents acteurs (réglementaires, industriels, cliniciens) afin de garantir la sécurité d'utilisation du médicament.

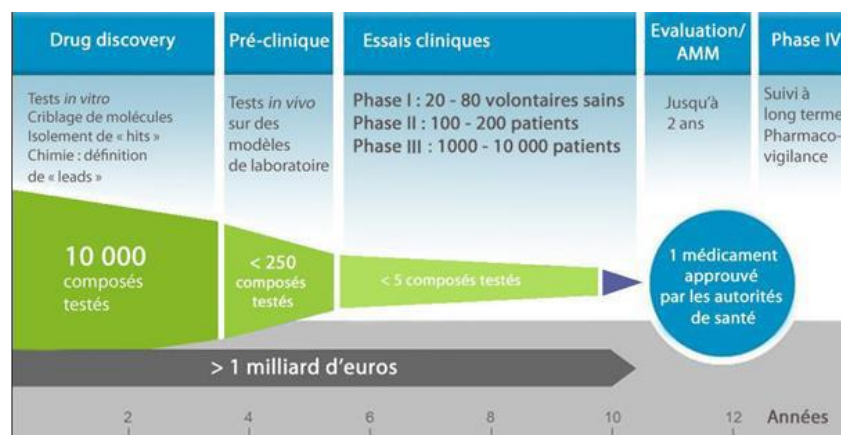


Figure 21 : Le-parcours-du-médicament (synergielyoncancer.fr)

Historiquement, au travers ce processus de développement d'un médicament, on peut donc constater que le patient n'est sollicité qu'à 3 reprises, à savoir :

- 1) Lors des études cliniques
- 2) Lors des évaluations réglementaires (la relation des firmes pharmaceutiques avec les patients s'est longtemps limitée aux notices contenues dans les boîtes de médicaments) & d'accès au marché (optique de lobbying)
- 3) Et enfin par les départements marketings pour des études de marché.

Malgré le fait que la plupart des sociétés pharmaceutiques ait des départements « medical affairs », « patient advocacy » et également « market research » disposant de réseaux et de compétences en matière de sensibilisation des patients, ces départements ont toutefois tendance à se concentrer davantage sur les aspects commerciaux des activités de lancement et de post-lancement, telles que la sensibilisation aux maladies et l'éducation.

A l'image des mutations historiques passées en revue dans la partie préalable d'introduction, Hargroves et Smith (2005)^[45] ont démontré qu'un certain nombre de facteurs ont considérablement impactés la société.

Tout d'abord on peut noter l'évolution des technologies de l'information et de la communication (TIC), puis l'apparition du web 2.0 permettant désormais un accès facile et rapide à l'information. Une organisation en réseau et le développement d'une nouvelle économie collaborative ont ainsi émergé, téléphonie mobile & réseaux sociaux ont complètement modifié les rapports entre individus, en limitant les problèmes spatiaux et temporels liés à la collaboration.

Face à ce constat, on a observé des vagues successives d'innovations, qui se sont accélérées ces dernières années, illustrées par HARGROVES^[45] dans la figure ci-dessous.

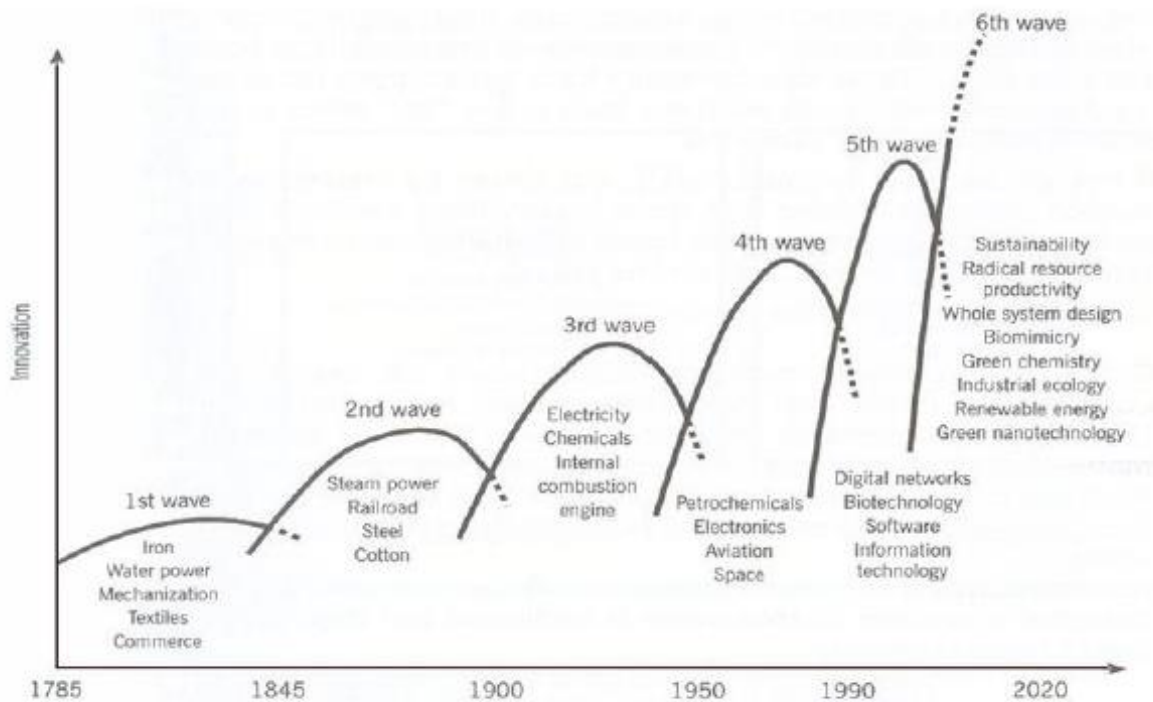


Figure 22 : Vagues successives d'innovation (HARGROVES).

Leur rapprochement illustre une accélération de l'évolution de la société et l'augmentation de l'amplitude révèle un impact croissant des innovations sur nos modes de vie.

L'innovation implique qu'il y ait « appropriation » du produit nouveau par une communauté d'utilisateurs (GROFF 2009^[52]). Plus spécifiquement, il y a appropriation lorsqu'il y a intégration du nouveau produit aux usages des utilisateurs (STOCKER et al. 2012^[48] ; SERFATY-GARZON 2003^[49]), ou dès qu'il y a adaptation du produit à des usages nouveaux, non prévus initialement (STOCKER et al. 2012^[48] ; SALOVAARA^[50], HELFENSTEIN, OULASVIRTA 2011).

Les innovations font donc évoluer le système d'usage dans lequel elles s'intègrent suite à des impacts économiques, sociaux et environnementaux, aboutissant ainsi à un nouvel état du système propice à l'apparition de nouvelles innovations.

Pour Lewis PERKINS (président de l'institut Cradle to Cradle products innovation), la quantité d'informations désormais accessibles aux utilisateurs est en passe de modifier considérablement la façon dont ces derniers choisissent les produits avec lesquels ils interagissent chaque jour (KRASLEY 2013)^[46].

La large diffusion des TIC fait de l'utilisateur un acteur plus exigeant, critique et conscient (De MAREZ et De MOOR 2007^[47] ; HEAP et al. 1995^[53]). Etant donné le choix quasiment illimité de produits que propose notre société, ces informations permettent aux personnes connectées de juger, comparer, exiger, pour ainsi choisir les produits qui leur correspondent (De MOOR et al. 2010^[51]).

La capacitation est définie en sciences sociales comme la prise en charge de l'individu par lui-même, de sa destinée économique, professionnelle, familiale et sociale.

Le terme est synonyme de celui d'empouvoirement.

L'accélération de l'évolution de nos modes de vie ainsi que la capacitation croissante des personnes du fait des TIC sont des facteurs à prendre en compte dans le processus de développement de produits : ils nécessitent de nouvelles approches pour les appréhender.

Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, face à l'évolution des mentalités et des rapports entre acteurs de santé, les patients sont désireux d'être mieux informés et davantage impliqués dans ce qui touche à leur santé.

Cette demande d'information et d'implication est dirigée non seulement vers les médecins, mais aussi vers les autres acteurs offrant des services et produits de santé, dont les laboratoires pharmaceutiques, qui de leur côté souhaiteraient communiquer avec les utilisateurs de leurs produits, ce qui est rigoureusement encadré.

Parallèlement à ce développement de l'intérêt des patients pour leur santé et leur volonté de choisir leur traitement parmi les médicaments déjà sur le marché, un fort courant s'est développé concernant les médicaments en cours de développement clinique :

- d'une part, les industriels concernés cherchent à assurer aux essais thérapeutiques qu'ils initient un recrutement suffisant, répondant au mieux aux critères d'inclusion et d'exclusion retenus par les experts
- d'autre part, certains patients insatisfaits des traitements déjà commercialisés souhaitent être informés des essais engagés dans la pathologie dont ils sont porteurs et, le cas échéant, se porter candidats à tel essai qui pourrait constituer pour eux le moyen de recevoir plus rapidement, gratuitement et durablement, un traitement hautement innovant et plus efficace.

De plus, le développement de traitements pouvant réellement aider à améliorer la vie des patients doit s'appuyer sur une compréhension solide des défis quotidiens auxquels les patients sont confrontés, de leurs besoins et des compromis qu'ils sont prêts à faire pour obtenir un soulagement.

Les besoins des patients doivent être alignés avec ceux du système de santé, y compris les priorités de recherche, le développement de produits, la conception des essais, l'approbation réglementaire, l'accès, le remboursement et les décisions de traitement.

Ce réalignement a commencé à se faire du côté des payeurs avec l'utilisation systématique d'évaluations des technologies de la santé (« Health Technologie Assessment HTA ») qui stipulent que les préférences ou les perspectives des patients doivent être intégrées dans la démonstration de la valeur.

Enfin, l'augmentation des coûts des thérapies innovantes combinée à la pression croissante sur les prix des anciens médicaments et la tombée dans le domaine public de nombreux bestsellers durcissent les conditions d'accès au marché pharmaceutique

CONCLUSION

Opérant dans un environnement complexe, les entreprises pharmaceutiques font face à de nombreux défis : développer des produits et des services qui changent la vie et répondent aux besoins des différentes parties prenantes, réaliser des études cliniques efficaces et destinées afin d'obtenir des résultats scientifiques, mais aussi des données de qualité de vie et d'usage, être conforme aux exigences réglementaires, être capable de démontrer l'efficacité de la solution thérapeutique développée et sa valeur ajoutée dans une démarche de soin, tout autant auprès des payeurs que des organisateurs du système de santé, et enfin tout cela en satisfaisant les investisseurs.

Alors que les systèmes de santé continuent à évoluer et à faire des patients les principaux acteurs de leur prise de décision en matière de soins de santé, l'industrie pharmaceutique doit trouver des moyens innovants pour démontrer la valeur de ses produits par rapport aux résultats.

De plus, les efforts visant à accroître la participation des patients aux divers aspects des soins de santé soulignent la nécessité croissante pour l'industrie pharmaceutique de modifier son approche afin d'engager de manière proactive les patients dans le processus de développement des médicaments.

Dans le cas contraire, elles risquent non seulement de prendre du retard sur les acteurs déjà engagés dans cette démarche, notamment vis-à-vis des agences réglementaires pionnières et qui apprennent au travers des initiatives de développement de médicaments axés sur le patient, mais aussi méconnaître les préoccupations des patients et ainsi briser leur contrat social tacite. Ce changement d'angle requiert donc de la part de l'industrie pharmaceutique une transformation profonde de son modèle.

3. La stratégie Patient Centricity

a) Définitions & ancrage du concept

Poser une définition claire de ce qu'est l'approche centrée sur le patient dans le développement de médicaments est un préalable. Ce travail a été réalisé en 2015 lors d'une conférence organisée par la faculté de Pharmacie de l'Université du Maryland avec la participation conjointe de représentants d'agences réglementaires, d'institutionnels académiques et d'industriels pharmaceutiques (CERSI, 2015^[55]).

Le premier consensus s'est accordé autour de ce principe : l'approche centrée sur le patient est « un processus par lequel de nouveaux médicaments sont introduits sur le marché en sollicitant à chaque étape du processus les personnes vivant avec la maladie afin qu'ils apportent leur contribution ».

Les patients jouent un rôle clé pour assurer l'accès sur le marché, définir le prix et également aider à l'implémentation des programmes de gestion de la maladie et d'adhésion au traitement.

L'engagement du patient est un état d'esprit qui s'étend au-delà du processus réglementaire : la relation ne se termine pas après qu'un médicament ait reçu l'approbation réglementaire, les patients et les parties prenantes doivent être impliqués tout au long du cycle de vie. Il a également été discuté que ces efforts ne se limitent pas au développement de médicaments.

Le concept s'applique également au développement et à l'essai d'autres produits médicaux tels que les dispositifs médicaux et les tests diagnostiques.

Les participants à la conférence se sont également attachés à définir le terme « patient », qui ne doit pas être limité à la notion de « personne », mais inclure également d'autres les aidants naturels, les membres de la famille, les personnes à risque de maladie, etc.

La notion de patient-expert émerge également depuis quelques années, autour du principe suivant : « un patient qui a acquis une expertise ayant donné lieu à une validation, une qualification ou une reconnaissance, l'autorisant à exercer des fonctions, réaliser des missions, délivrer des enseignements, assurer différents rôles dans et hors du système de santé » (TOURETTE-TURGIS, 2016^[54]).

Finalement, la définition proposée lors du développement de médicaments ou de produits médicaux centrés sur le patient est la suivante :

« Le développement de médicaments axés sur le patient est un processus formel par lequel les développeurs de médicaments et les régulateurs établissent un partenariat avec le patient pour améliorer les processus de développement de médicaments, de recherche, de réglementation et de remboursement avec la voix des patients. Ce partenariat engage les patients à obtenir des informations aussi critiques que leurs points de vue, leurs expériences et leurs préférences tout au long du cycle de vie d'un produit. »

Ce nouveau paradigme de développement soulève de nombreux challenges face à l'organisation actuelle de la relation patient-parties prenantes. Il va donc être intéressant de retracer l'émergence du concept.

b) Maïeutique

Un mouvement visant à inclure la voix du patient dans la recherche et la prise de décision en matière de soins de santé est en cours.

Aux États-Unis, cet intérêt croissant est illustré par le Patient-Centered Outcomes Research (PCOR) Institute^[56], créé en vertu de la Loi sur la protection du patient et des soins abordables (Patient Protection and Affordable Care Act) en 2010.

PCOR cherche à aider les personnes et leurs soignants à « communiquer et prendre des décisions éclairées en matière de soins de santé » en demandant aux chercheurs et aux patients de travailler ensemble pour formuler et mener à bien des études.

En Europe, les avis et jugements des patients ont de plus en plus sollicités dans l'évaluation des solutions thérapeutiques au travers des HTAs - Health technology Assessments. Les organismes engagent de plus en plus les patients directement dans des examens ou des projets pilotes afin de déterminer la meilleure manière de contribuer à la prise de décision.

D'autres efforts tels que l'accent mis sur la recherche participative & collaborative basée sur la communauté, ainsi que la prise de décision partagée en matière de soins médicaux contribuent également à renforcer le concept Patient Centricity.

Comme l'illustre la figure suivante, l'accent est désormais mis sur la compréhension de l'expérience du patient, parfois appelée parcours du patient.

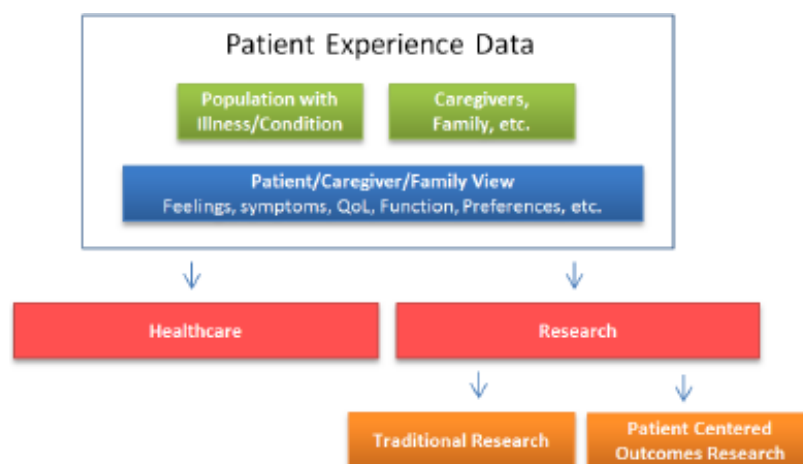


Figure 23 : Compréhension du parcours patient (POGORELC 2013)

Cela inclut le plus souvent la collecte d'informations auprès des personnes atteintes de la maladie, mais peut également inclure les aidants naturels et les membres de la famille. Leurs points de vue sur leur condition, leurs expériences, leurs objectifs et leurs préférences constituent un élément essentiel de la recherche mais également un élément essentiel de la prise de décision partagée par leurs soins. La figure illustre le flux de données sur l'expérience des patients dans ces deux chemins critiques qui se chevauchent.

La pression croissante pour améliorer la qualité des soins de santé et réduire les coûts a conduit les parties prenantes du secteur de la santé à rechercher des solutions répondant à ces demandes apparemment concurrentes. Une approche bien acceptée pour atteindre ces objectifs consiste à promouvoir un meilleur alignement des traitements avec les besoins et les objectifs de chaque patient.

Des recherches ont montré que les patients qui s'engagent dans leurs propres soins de santé ont généralement de meilleurs résultats (vu dans la partie introduction). En conséquence, le concept de participation des patients gagne du terrain en tant que moyen pratique, éthique et axé sur le patient d'améliorer les résultats des soins de santé.

Historiquement, les patients n'ont pas joué un rôle majeur dans le développement du produit au-delà de leur participation à des essais cliniques. Cependant, ce paradigme est en train de changer.

Les nombreuses parties prenantes, notamment les chercheurs, les développeurs de médicaments externalisés et les agences réglementaires telles que la Food and Drug Administration (FDA) commencent à faire participer les patients avant que les produits ne soient commercialisés, dans l'intention de s'assurer non seulement qu'ils sont conçus pour répondre aux besoins des patients, mais également que les essais cliniques, conduits afin d'obtenir le précieux sésame qu'est l'autorisation de mise sur le marché, capturent les informations les plus pertinentes et spécifiques pour les utilisateurs finaux, les patients.

La participation des patients aux premières étapes de R&D est ainsi de plus en plus reconnue comme étant tout aussi essentielle que leur participation aux phases post-commercialisation (POGORELC 2013^[57]).

c) Intégration du patient

Concept théorique récent ne disposant que de très peu de littératures, nous allons illustrer au moyen d'un exemple les différentes possibilités d'intégration d'un patient Parkinsonien, tout au long du cycle de développement d'une solution thérapeutique dans cette pathologie.

Cela a été rendu faisable grâce à la participation très active de la Parkinson's Disease Foundation (2015) [58].



Figure 24 : Intégration du patient dans le cycle de développement d'un médicament (Parkinson's Disease Foundation).

Les patients doivent être impliqués dans le développement dès le début, intégrés, afin de comprendre parfaitement leurs besoins et surtout les compromis qu'ils sont prêts à accepter. Cela renvoie ici aux facteurs clés de succès d'une bonne intégration utilisateur et à l'échelle DART qui va être brièvement abordée ci-après.

d) Le Modèle DART

La co-création de valeur s'inscrit dans ce contexte, en réaction à la déstabilisation que subissent les entreprises historiques. Cependant, ce processus de co-création ne dépend pas uniquement des entreprises, il peut être amorcé avec des communautés de professionnels, de consommateurs ou encore des fournisseurs de service. L'expérience de co-création est grandement individu-dépendante : chaque personne va ainsi affecter le processus de co-création de façon individuelle et l'expérience qui en résulte. La participation des individus et leur degré d'engagement est donc la pierre angulaire de la création de valeur.

Afin de parvenir à ce nouveau paradigme, PRAHALAD et RAMASWAMY^[59] ont développé le modèle DART, donnant un cadre permettant d'aborder le processus de co-création de valeur au travers d'un prisme réunissant 4 piliers fondateurs : Dialogue, Access, Risk assesment et Transparency. Ces derniers sont les socles d'une expérience de co-création de valeur : il en résultera une relation de partenariat avec un engagement fort et continu.

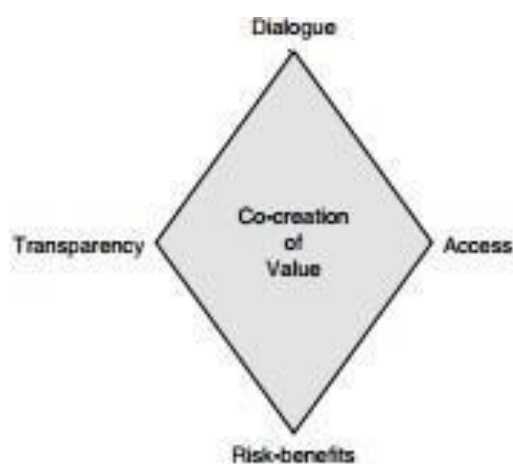


Figure 25 : Modèle DART (PRAHALAD et RAMASWAMY).

Le dialogue est un élément important de la co-création. Il implique de l'interactivité, un engagement profond, ainsi qu'une capacité et une volonté d'agir des deux côtés. Il est difficile d'envisager un dialogue entre deux partenaires inégaux. Ainsi, pour un dialogue actif et le développement d'une solution partagée, l'entreprise et le patient doivent devenir égaux et résoudre les problèmes ensemble. Le dialogue doit être centré sur des questions d'intérêt tant pour le patient que pour l'entreprise et doit comporter des règles d'engagement clairement définies.

L'accès commence avec la mise à disposition de l'information et la mise en place d'outils de partage de cette information. Dans le contexte de cette thèse, cela pourrait être le partage des connaissances aux patients sur les facteurs de variabilité de la molécule, ou encore la création d'une plateforme sur laquelle les patients pourraient faire remonter directement au laboratoire leurs vécus en vie réelle avec leur traitement.

L'évaluation du risque renvoie à la propension du patient co-créateur à accepter un risque et en assumer une part de responsabilité. Même si cette dernière notion fait encore l'objet de nombreux débats pour positionner le curseur entre entreprise et patient, ce dernier désormais informé objectivement à propos d'un risque, peut prendre un choix assumé. Avec une approche patient-centricity, cela ferait échos à une volonté pour un patient de prendre un traitement dont le profil pharmacocinétique serait différent.

La transparence devient primordiale dans une relation de co-création. Par essence, le dialogue est difficile si les patients n'ont pas le même accès et la même transparence à l'information. Les entreprises ont ainsi traditionnellement tiré parti de l'exploitation de l'asymétrie de l'information entre elles et le patient individuel. Mais dorénavant, en raison de la connectivité omniprésente, il est possible pour un patient individuel d'avoir accès au maximum d'informations dont il a besoin de la part de la communauté des autres. Petit à petit, l'opalescence autour du coût de production d'un produit, de la marge appliquée ou encore de l'approvisionnement en matières premières devrait tendre à disparaître, ou du moins à créer de nouveaux niveaux de transparence vis-à-vis des clients partenaires dans le process de co-création.

Ces piliers fondateurs doivent être perçus individuellement mais aussi en combinaison entre eux.

L'accès à l'information et sa transparence sont par exemple essentiels afin d'avoir un dialogue significatif, de permettre au patient de faire un choix informé et objectivé. C'est l'exemple d'un laboratoire pharmaceutique ayant conservé une logique de production intégrée depuis l'approvisionnement en matières premières jusqu'au produit fini, la commercialisation et la pharmacovigilance.

Combiner dialogue et évaluation du risque est également primordial dans l'optique de débattre et de pouvoir co-développer des stratégies de développements pharmaceutiques et convaincre des investisseurs. C'est la notion de prise décision éclairée à double échelon, à titre individuel et collectif.

De même, transparence/évaluation du risque sont intimement liés si une confiance mutuelle entre les deux partis est souhaitée

Enfin, l'interaction entre accès/dialogue nous emmène sur la possibilité dorénavant de développer à l'échelle d'une entreprise des communautés d'utilisateurs et d'en être ou non le modérateur en fonction du degré d'engagement que l'on souhaite laisser à la communauté.

CONCLUSION

Les points de vue des patients sur le fardeau de la maladie, l'expérience en matière de traitement, les évaluations risques-avantages et les besoins non satisfaits peuvent ainsi être intégrés tôt, afin de nourrir de la phase de Drug Discovery, ou durant la phase de sélection finale du design de la solution thérapeutique.

Un profil de produit cible (Target Product Profil TPP) est alors émis ; c'est un guide stratégique utilisé par les promoteurs pharmaceutiques pour faciliter les discussions et solliciter les commentaires des autorités de réglementation sur le programme global de développement de médicaments pour le développement d'un produit expérimental.

Dès lors, on comprend donc que les inputs des patients pourront influencer très en amont de la solution thérapeutique, notamment la voie d'administration, la posologie, l'efficacité, les niveaux acceptables d'effets indésirables, voire même le prix qu'il serait prêt à payer pour obtenir ce traitement : c'est la notion de Willingness to pay, d'autant plus importante à tenir compte étant donné que les patients deviennent les payeurs (développé dans la partie introduction).

Cet investissement mènera ainsi non seulement à un profil de médicament répondant aux besoins non satisfaits des patients, mais également à une probabilité accrue de décisions de remboursement favorables dans certains territoires.

Au-delà du TPP, les patients pourraient être impliqués dans des activités liées aux essais cliniques, telles que la conception d'études, en décrivant leurs besoins et leurs priorités; recommandation de protocole par le biais de consultations sur la logistique de la conception de l'étude, l'adéquation des critères d'inclusion / exclusion et la volonté du patient d'adhérer; conseil sur la sélection des dispositifs utilisés dans les essais (le cas échéant); consultation sur le consentement éclairé et s'il est suffisamment clair etc.

En raison de la jeunesse de ce concept, davantage de preuves est nécessaire pour soutenir le retour sur investissement théoriquement positif pour accroître la participation des patients au développement de médicaments - nul doute que cela fera l'objet de publications dans les années à venir. En attendant, les entreprises pharmaceutiques se sont engagées dans cette voie au prix de nombreux efforts de transformation.

CONCLUSION GENERALE

La glande thyroïde agit comme le thermostat du corps humain, pouvant moduler de très nombreuses fonctions du corps humain.

Les pathologies de la thyroïde représentent 3 millions de patients en France, 33 millions en Europe, 15 000 000 aux USA, 350 millions (estimée) dans le reste du Monde, et l'incidence est réciproquement de 175 000/an, 2 000 000/an, 850 000/an et 20 000 000/an. Elles sont caractérisées par deux états fonctionnels : l'hypo et l'hyperthyroïdie.

La lévothyroxine sodique est le traitement de référence des hypothyroïdies. C'est une molécule atypique, tant au regard de ses propriétés physico-chimiques, biopharmaceutiques que physiologiques. Sujette à de nombreuses interactions, maintenir sa stabilité dans le temps et une biodisponibilité équivalente chez l'ensemble des patients est un réel défi, à mettre en relief avec la marge thérapeutique étroite de son dosage pour parvenir à un état d'euthyroïdie.

Au regard des enseignements de l'étude en vie réelle, de nombreux dysfonctionnements continuent à persister dans le quotidien des patients thyroïdiens, avec notamment deux enjeux :

- comment faire pour parvenir rapidement et de la façon la moins contraignante possible à un état d'euthyroïdie en phase d'initiation du traitement avec un dosage adapté ?
- comment diminuer les facteurs pouvant conduire à déstabiliser un patient chronique ?

L'essor des pathologies chroniques, du numérique et des technologies de santé, des réseaux sociaux, de la quantité d'information mise à disposition du patient, ainsi que la capacité à ce dernier de s'organiser en réseaux ont provoqué un nouvel écosystème avec un changement important du système d'usage. On parle de capacitation et d'empouvoirement du patient, qui co-décide dorénavant la stratégie thérapeutique avec le médecin.

Dès lors, il apparaît que Lévothyroxine et Innovation puissent être un tandem possible, si l'on agit sur une cible de patients avec une problématique précise, en leur proposant une alternative thérapeutique et des services associés, s'inscrivant dans leur système d'usage.

Le développement d'une innovation dans une pathologie chronique comme celle-ci pourrait donc être articulée à la fois sur le plan pharmaceutique avec la réduction des facteurs de variabilité associée à la potentialisation de la biodisponibilité, et sur le plan du système d'usage du patient avec le développement d'une plateforme digitale d'accompagnement, de suivi sur le long terme du patient et de recherche dans sa pathologie. Il est à ce titre intéressant de constater le gap existant entre les services associés aux traitements des patients diabétiques (plateforme de monitoring, éducation thérapeutique etc.), et ceux quasi inexistant autour de la prescription de Lévothyroxine.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] GABORIT B., Action physiologique des hormones thyroïdiennes.
- [2] PEREZ-MARTIN A., MCU-PH, Physiologie de la glande thyroïde.
- [3] SOCIETE FRANCAISE ENDOCRINOLOGIE, Item 248 Hypothyroïdie.
- [4] HAS (2007), Diagnostic et prise en charge hypothyroïdie frustre.
- [5] SOCIETE FRANCAISE ENDOCRINOLOGIE, Item 246 Hyperthyroïdie.
- [6] GALATOIRE O., ophtalmologue et responsable du Service de Chirurgie reconstructive Orbito-palpébrale à la Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Maladie de Basedow et exophtalmie.
- [7] Site web société APITOPE développant un nouveau traitement par anticorps dans la maladie de Basedow: <https://apitope.com/graves-disease/>.
- [8] Article NEWYORK TIMES (2001) : « After 46 Years of Sales, Thyroid Drug Needs F.D.A. Approval ». <https://www.nytimes.com/2001/07/24/science/after-46-years-of-sales-thyroid-drug-needs-fda-approval.html>
- [9] SLATER S. The discovery of thyroid replacement therapy
- [10] SINDING C., Hormones Thyroïdiennes, repères chronologiques, Encyclopaedia universalis
- [11] CHEMBURKAR et al (2010), Chemistry of thyroxine: an historical perspective and recent progress on its synthesis.
- [12] MHRA report (2013): Lévothyroxine Tablet Products: A Review of Clinical & Quality Considerations
- [13] ANSM (2013) : Analyse des recommandations de la MHRA : « Lévothyroxine Tablet Products : a Review of Clinical & Quality Considerations »
- [14] PATEL (2003) : The effect of formulation and processing variables on the stability of levothyroxine sodium tablets
- [15] NOUGUEZ E., « Des Médicaments à tout prix: Sociologie des génériques en France ».
- [16] LOUME (2017), Médicaments pour la thyroïde : des crises sanitaires avant celle de la France [Internet]. Sciences et Avenir. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/medicaments-pour-la-thyroide-des-crisis-sanitaires-avant-celle-de-la-france_116805
- [17] FAASSE et al (2010), Medicine and the Media. Thyroxine: anatomy of a health scare
- [18] CONCORDET (2019), Levothyrox® New and Old Formulations: Are they Switchable
- [19] CRPV Rennes. Enquête officielle de pharmacovigilance, rapport du 10/10/2017. 2017 oct p. 67. Report No.: 1
- [20] IMSCHOOT J. L-Thyroxine Christiaens (lévothyroxine sodique) : mise à jour de la production [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/downloads/L-Thyroxine%20HCP%20FR%20pharmaciens%20hosp.pdf>
- [21] DARTOUT A. (2018), Thèse « Changement de formule de Lévothyrox® : Etat des lieux, impacts et rôle du pharmacien »
- [22] COLUCCI et al (2013), A Review of the Pharmacokinetics of Lévothyroxine for the Treatment of Hypothyroidism.

- [23] BENOIT et al (2013), Malabsorption des hormones thyroïdiennes...ou simple manque de compliance ?
- [24] MOLINES et al (2007), L-thyroxine pseudomalabsorption: a factitious disease
- [25] HAYS (1991), Localization of human thyroxine absorption
- [26] O'NEIL (2006), The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 14th ed. Whitehouse Station.
- [27] SANCHEZ (2018), Theoretical aspects of Lévothyroxine: bioavailability and drug stability
- [28] WON (1992), Kinetics of degradation of Lévothyroxine in aqueous solution and in solid state.
- [29] SKELIN et al. (2017), «Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Lévothyroxine: A Review
- [30] PINCHERA et al (1965), Thyroid refractoriness in an athyreotic cretin fed soybean formula. New Engl J Med
- [31] COLLINS et al (2012), Celiac disease and hypothyroidism.
- [32] PADWAL et al (2010), A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications.
- [33] LIEL et al (1996), Evidence for a clinically important adverse effect of fiber-enriched diet on the bioavailability of lévothyroxine in adult hypothyroid patients. J Clin Endocrinol Metab.
- [34] BENVENGA et al. (2008), Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee.
- [35] LILJA et al (2005), Effects of grapefruit juice on the absorption of Lévothyroxine.
- [36] CENTANNI et al (2006), Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis.
- [37] PABLA et al 2009, A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial lévothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry.
- [38] BERGMAN (2010), Maladie chronique et vieillissement
- [39] MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE, Plan 2007-2011 - Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques
- [40] THE HARRIS POLL #95 (2010), Cyberchondiracs on the rise ?
- [41] THIEULIN (2015), Le terme d'empouvoirement
- [42] KAM (2011), Le patient 2.0 face aux nouveaux services en ligne à l'initiative de professionnels de santé
- [43] TransUnion Healthcare report (2018)
- [44] FDA (2018), The Drug Development process
- [45] HARGROVES & SMITH (2005), Waves of innovation
- [46] KRASLEY (2013), 5 ways that today's culture will impact product designs of the future
- [47] DE MAREZ et al (2007), The challenge of user- and QoE-centric research and product development in today's ICT-environment

- [48] STOCKER et al. (2012), Exploring appropriation of enterprise wikis: a multiple-case study
- [49] SERFATY-GARZON (2003), L'appropriation
- [50] SALOVAARA et al. (2011), Everyday appropriations of information technology: a study of creative uses of digital cameras
- [51] DE MOOR et al. (2010), User-driven innovation? Challenges of user involvement in future technology analysis
- [52] GROFF (2009), Manager l'innovation : 100 questions pour comprendre et agir
- [53] HEAP et al. (1995), Theorising the IT / society relationship
- [54] TOURRETTE-TURGIS C. (2015), Les patients experts et les soignants, vers des relations de réciprocité
- [55] CERSI (2015), Assessing meaningful patient engagement in drug development
- [56] PCORI. Patient-centered outcomes research Institute. <http://www.pcori.org/researchresults/patient-centered-outcomes-research>.
- [57] POGORELC (2013), What's behind the FDA's push for more patient engagement News.
- [58] Parkinson's Disease Foundation (2015), Our work.
- [59] PRAHALAD and RAMASWAMY (2000), Co-Opting Customer Competence", Harvard Business Review and (2004), Co-creating value with customers

ANNEXES

Annexe 1 :

Médicaments à base de lévothyroxine disponibles en France

NOM DE LA SPÉCIALITÉ	PROVENANCE	LABORATOIRE	COMPOSITION	CIBLE	DOSES ET PRÉSENTATIONS DISPONIBLES	DATE DE MISE À DISPOSITION
Levothyrox comprimé sécable Nouvelle formule Princeps	France	Merck	Mannitol, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, acide citrique anhydre <i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i>	Tous patients	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg Boîte de 30 comprimés Boîte de 90 comprimés	Mars 2017 À partir de juin 2018
L-Thyroxin Henning comprimé sécable Princeps	Importée d'Allemagne [France : progressivement à compter de mi-mai 2018]	Sanofi	Amidon de maïs prégélatinisé, amidon de maïs, cellulose microcristalline, carbonate de sodium anhydre, thiosulfate disodique, silice colloïdale, huile de ricin hydrogénée ⁽²⁾ <i>Principe actif d'origine européenne et excipients d'origine américaine</i>	Tous patients	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg Boîte de 30 et 100 comprimés	Mise à disposition depuis mi-octobre 2017
Tcaps capsule molle Princeps	France	Genévrier	Gélatine, glycérol, eau purifiée <i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i>	Tous patients	13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg Boîte de 30 capsules molles non sécables Non remboursable	Mise à disposition depuis mi-avril 2018
Thyrofix comprimé non sécable Générique du Levothyrox	France	Uni-Pharma	Cellulose en poudre, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium <i>Principe actif d'origine européenne et excipients brésilienne</i>	Tous patients	25, 50, 75, 100 µg Boîtes de 30 et 100 comprimés non sécables	Mise à disposition à partir de début décembre 2017
L-Thyroxine Serb 150 µg/ml solution buvable en gouttes Princeps	France	Serb	Alcool éthylique ⁽²⁾ , huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée ⁽²⁾ , propylène glycol <i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i>	Tous patients <i>Doit être conservée au réfrigérateur</i>	150 µg/ml [soit 5 µg/goutte] Flacon de 15 mL (450 gouttes)	Sur le marché depuis 2008
Euthyrox comprimé sécable Princeps	Importée d'Allemagne	Merck	Croscarmellose sodique, Gélatine, lactose monohydraté ⁽²⁾ , stéarate de magnésium, amidon de maïs <i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i>	Renouvellement des ordonnances uniquement ⁽³⁾ Aucune initiation de traitement La disponibilité reste temporaire	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg Boîte de 100 comprimés	Mise à disposition temporaire et en quantité limitée depuis le 2 octobre 2017

[2] Excipient à effet notoire.

[3] Chez les patients ayant bénéficié d'une prescription d'Euthyrox en raison d'effets indésirables au Levothyrox nouvelle formule en dépit d'un équilibre hormonal satisfaisant et n'ayant pas encore été orientés vers les autres spécialités disponibles.



➔ **Numéro vert : 0.800.97.16.53**
[accessible du lundi au vendredi, de 9h à 19h]

➔ Pour déclarer tout effet indésirable :
www.signalement-sante.gouv.fr

➔ Pour vous informer sur les médicaments :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Guide entretiens patients

Introduction

Je suis un étudiant qui souhaite comprendre comment est-ce que vous gérez votre maladie au quotidien. Dans le cadre de ma thèse de Pharmacie, je mène une étude afin d'en savoir plus sur la relation des patients atteints d'hypothyroïdie avec leur traitement, pour mieux saisir quels sont leurs usages, leurs habitudes, leurs difficultés au quotidien.

Il n'y a pas de bonnes ou mauvaises réponses, c'est votre avis qui m'intéresse. Toutes vos réponses resteront confidentielles. Une série de questions va vous être posée mais le but est vraiment que cet échange soit une discussion.

L'entretien devrait durer 30', je vous remercie vivement par avance d'avoir pu trouver un moment pour échanger sur votre pathologie.

Présentation

o Dans un premier temps, est-ce que vous pourriez me parler un peu de vous ?

- Votre prénom ?
- Votre âge ?
- Votre situation familiale ? Le nombre de personne dans le foyer ?
- Ville ?
- Votre profession ?

o Spontanément, comment vous décririez aujourd'hui votre ressenti par rapport à votre traitement de l'hypothyroïdie ?

- Ce qui se passe bien ?
- Ce qui est pénible ?

Parcours

Identifier le point de départ du parcours du patient, comprendre sa journée type et les défis auxquels il peut être confronté lorsqu'il prend le comprimé, ce qu'il se passe avant et après la prise.

o Depuis quand savez-vous que vous avez une hypothyroïdie ?

A quelle occasion vous êtes-vous fait diagnostiquer ?

Quels symptômes avez-vous ?

Vous en discutez souvent avec vos proches ?

Avez-vous commencé votre traitement dès le diagnostic ou avez-vous attendu ?

o Quand et comment se fait la prise ?

Vous le faites toujours à la même heure ?

Pour les personnes âgées : êtes-vous autonome dans la prise ?

Par exemple aujourd'hui, quand l'avez-vous pris ?

Vous prenez quelque chose avec ?

o Est-ce que vous pensez que la prise de comprimé est contraignante au quotidien ou ça se passe plutôt bien ?

Est-ce que le médicament a un goût ? Et si oui c'est comment ?

Est-ce que vous sentez quelque chose après avoir pris le médicament ou vous le tolérez bien ?

Est-ce qu'il vous arrive d'oublier votre traitement (oubli car ça fait tellement longtemps que j'y pense même plus et oubli de la prise de comprimé) ?

Que faites-vous en cas d'oubli ?

Utilisez-vous un outil qui vous rappelle de prendre votre traitement ?

o Est-ce que la prise (quand et comment) change en fonction du contexte (Identifier le facteur variant) ?

Par exemple entre la semaine et le weekend ?

En famille ?

En vacances ?

Et comment faites-vous si vous devez aller à l'étranger ?

Au sein de votre foyer, une autre personne prend-elle aussi un traitement quotidien comme vous ?

Quels sont les éléments de contexte, les facteurs qui peuvent impacter vos choix et/ou vous faire changer vos pratiques ?

o Où est-ce que vous mettez votre comprimé ? (posé sur la table de nuit, petit déjeuner...)

Où rangez-vous votre boîte de médicament ?

Et vous utilisez un pilulier ou la tablette de comprimés reste dans la boîte ?

Est-ce que vous avez un stock de boîte chez vous ?

Si oui, où stockez-vous les boîtes ?

o Est-ce que vous prenez d'autres traitements ?

Si oui, y'a-t-il des occurrences entre les deux ?

o Est-ce que vos habitudes ont changé depuis que vous avez été diagnostiqué ?

Est-ce que la prise de traitement a changé votre alimentation ?

Est-ce que vous faites du sport ? Plus qu'avant ?

Relation médecin et pharmacien

o Vous êtes suivis par un médecin généraliste ? Endocrinologue ?

Est-ce que vous le voyez souvent ?

Est-ce que son cabinet est loin ? Comment vous vous y rendez ?

o A quelle fréquence vous rendez-vous à la pharmacie pour vous procurer votre traitement ?

Vous allez toujours à la même ?

Est-ce qu'elle est loin ? Comment vous vous y rendez ?

o Avez-vous besoin d'aller faire des prises de sang souvent pour surveiller votre TSH ?

A quelle fréquence y allez-vous ?

Est-ce que vous avez fait une prise en plus cette année avec le changement de formule ?

Qu'est-ce que vous testez (TSH, T3, T4 ?) ?

Est-ce que vous y allez de vous-même ou sur conseil/rappel de votre médecin, pharmacien ?

Est-ce que vous trouvez ça contraignant ?

o Est-ce que vous vous sentez assez informé sur la maladie, les symptômes, les traitements disponibles... ?

Lorsque vous avez une question sur votre traitement, à qui vous adressez-vous ?
Pharmacien, médecin, internet, proches.

Conclusion

Avez-vous déjà essayé d'autres solutions (homéopathie, phytothérapie, médecine chinoise) ?

Si vous aviez une baguette magique pour mettre au point une solution, laquelle serait-elle ? On peut présenter la solution de l'implant, mais ce n'est pas neutre, il faut parler d'autres options

Quelque chose en plus que vous aimeriez nous dire ?

Annexe 3 :

Guide entretiens pharmaciens

Présentation

- o Depuis combien de temps êtes-vous pharmacien ?
 - Quel rôle occupez-vous dans la pharmacie ?
- o Spontanément, comment décririez-vous la relation des patients à leur traitement et à leur maladie ?
 - Ce qui se passe bien ?
 - Ce qui est pénible ?
- o Comment décririez-vous votre rôle auprès du patient ?
 - Rencontrez-vous beaucoup de patients qui peuvent être en situation d'interactions médicamenteuses ?
 - Discutez-vous avec eux de méthodes pour apprendre à mieux se connaître et mieux reconnaître les moments où les symptômes de l'hypothyroïdie se montrent ?

Parcours

- o A quelle fréquence faut-il renouveler le traitement ?
 - Est-ce que les patients viennent fréquemment vous voir pour renouveler leur traitement ?
 - Est-il possible d'acheter plusieurs boîtes à la fois ?
 - Lorsqu'ils doivent se déplacer en vacances, à l'étranger par exemple ?
- o Pour l'hypothyroïdie, est-ce que vous voyez souvent les mêmes patients ou pas forcément ?
 - Besoin de fidélité de leur part ?
 - Ils se sentent rassurés par le contact avec leur pharmacien ?
- o Avez-vous des patients qui ont tendance à oublier de prendre leur traitement ? Est-ce que vous en parlez avec eux ?
- o Avez-vous déjà participé au diagnostic d'un patient atteint d'hypothyroïdie qui a pu se plaindre de symptômes comme la frilosité, la fatigue, la prise de poids ?
- o Vous proposez l'ensemble des médicaments disponibles pour traiter l'hypothyroïdie ?
 - Comment se fait le choix du médicament ?
 - Est-ce que vous êtes impliqué dans ce choix ?
- o Est-ce que vous avez beaucoup de stocks ?
- o Est-ce que les patients se plaignent auprès de vous ?
- o Inquiétude avec le changement de formule du Lévothyrox® ?

Relation avec les parties prenantes

- o Dans le cadre du traitement de l'hypothyroïdie, êtes-vous en contact avec le médecin généraliste de votre patient ? Son endocrinologue ? Les maisons de retraite ? Les infirmiers ? Les labos ?

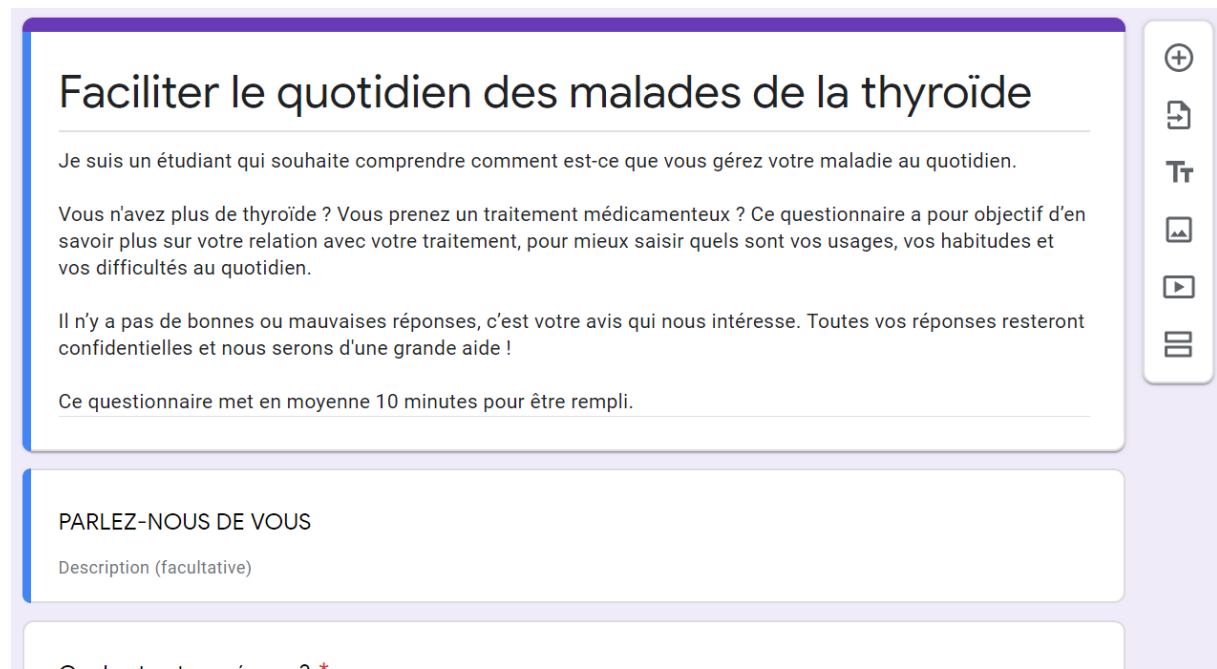
o Est-ce que vous suivez les recherches qui sortent sur le sujet ?

Conclusion

o Quelque chose en plus que vous aimeriez nous dire ?

o Est-ce que vous connaissez quelqu'un atteint d'hypothyroïdie qui serait prêt à répondre à notre questionnaire ?

Annexe 4 : Capture écran questionnaire google form.



The image shows a Google Form interface. The main title is "Faciliter le quotidien des malades de la thyroïde". Below the title, there are three paragraphs of text. The first paragraph says "Je suis un étudiant qui souhaite comprendre comment est-ce que vous gérez votre maladie au quotidien." The second paragraph asks "Vous n'avez plus de thyroïde ? Vous prenez un traitement médicamenteux ? Ce questionnaire a pour objectif d'en savoir plus sur votre relation avec votre traitement, pour mieux saisir quels sont vos usages, vos habitudes et vos difficultés au quotidien." The third paragraph states "Il n'y a pas de bonnes ou mauvaises réponses, c'est votre avis qui nous intéresse. Toutes vos réponses resteront confidentielles et nous serons d'une grande aide !". Below this, it says "Ce questionnaire met en moyenne 10 minutes pour être rempli." The form has a sidebar on the right with icons for adding, deleting, and editing questions. Below the main text area, there is a section titled "PARLEZ-NOUS DE VOUS" with a sub-label "Description (facultative)". At the bottom, there is a navigation bar with icons for back, forward, and other actions.

Faciliter le quotidien des malades de la thyroïde

Je suis un étudiant qui souhaite comprendre comment est-ce que vous gérez votre maladie au quotidien.

Vous n'avez plus de thyroïde ? Vous prenez un traitement médicamenteux ? Ce questionnaire a pour objectif d'en savoir plus sur votre relation avec votre traitement, pour mieux saisir quels sont vos usages, vos habitudes et vos difficultés au quotidien.

Il n'y a pas de bonnes ou mauvaises réponses, c'est votre avis qui nous intéresse. Toutes vos réponses resteront confidentielles et nous serons d'une grande aide !

Ce questionnaire met en moyenne 10 minutes pour être rempli.

PARLEZ-NOUS DE VOUS

Description (facultative)

Annexe 5 : Questionnaire complet

PARLEZ-NOUS DE VOUS

1. Quel est votre prénom ? *

2. Quel âge avez vous ? *

3. Quel est votre sexe ? *

Une seule réponse possible.

Homme

Femme

4. Quel est votre problème de thyroïde ? *

Une seule réponse possible.

Hypothyroïdie

Hyperthyroïdie

Hypothyroïdie de Hashimoto

Hyperthyroïdie de Basedow

Plus de thyroïde

Autre : _____

5. Spontanément, comment décririez-vous aujourd'hui votre ressenti par rapport à votre traitement pour la thyroïde ? (Ce qui se passe bien, ce qui est pénible, etc.) *

VOTRE PARCOURS PATIENT

6. Depuis quand savez-vous que vous avez un problème à la thyroïde ? *

7. A quelle occasion vous êtes-vous fait diagnostiquer ? *

8. Quels symptômes aviez-vous ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Fatigue persistante
- Etat dépressif
- Prise (ou perte) de poids rapide
- Perte de cheveux
- Sensation de froid aux extrémités
- Crampes musculaires
- Constipation
- Irritabilité
- Peau sèche
- Apparition d'un goitre
- Cycles menstruels perturbés

Autre : _____

9. En discutez-vous souvent avec vos proches ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

10. Si non, pourquoi ?

11. Avez-vous commencé votre traitement dès le diagnostic ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

12. Si non, combien de temps après l'avez-vous commencé et pourquoi avoir attendu ?

13. Quel médicament et quel dosage prenez-vous ? *

14. Devez-vous scinder vos comprimés pour obtenir le dosage qui vous convient ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

15. Si oui, trouvez-vous cela contraignant ?

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

16. A quelle fréquence renouvelez-vous vos boîtes ? *

Une seule réponse possible.

- 1 mois
 3 mois
 6 mois
 Autre : _____

17. Quand prenez-vous votre médicament ? *

18. Le faites-vous toujours à la même heure ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

19. Si non, pourquoi ? Quel sont les causes d'invariance ?

20. Avec quoi prenez-vous votre traitement ? (boissons, aliments, etc.) *

21. Prenez-vous un autre traitement médicamenteux ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

22. Si oui, lequel ? Interfère-t-il avec votre traitement pour l'hypothyroïdie (effets secondaires, etc.) ?

23. La prise quotidienne d'un comprimé est-elle contraignante ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

24. Si oui, pourquoi ?

25. Tolérez-vous bien votre traitement (effets secondaires, symptômes persistants malgré tout, etc.) ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

26. Si non, pourquoi ?

27. Vous arrive-t-il d'oublier votre médicament ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

28. Si oui, à quelle fréquence en moyenne ? Que faites-vous en cas d'oubli ?

29. Utilisez-vous un outil qui vous rappelle de prendre votre traitement? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

30. Si oui, lequel ?

31. Vos habitudes ont-elles changé depuis que vous avez commencé à prendre votre traitement ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

32. Si oui, qu'est-ce qui a changé ?

VOTRE RELATION AUX ACTEURS DE SANTÉ

33. Par qui êtes vous suivi ? *

Une seule réponse possible.

- Un endocrinologue
 Un médecin généraliste
 Autre : _____

34. A quelle fréquence le voyez-vous ? *

Une seule réponse possible.

- 1 fois par mois
 4 fois par an
 2 fois par an
 1 fois par an
 Autre : _____

35. A quelle fréquence allez-vous faire des prises de sang pour ajuster le traitement ? *

Une seule réponse possible.

- 1 fois par mois
 4 fois par an
 2 fois par an
 1 fois par an
 Autre : _____

36. Que testez-vous ? *

Une seule réponse possible.

- TSH
 T3
 T4
 Autre : _____

37. Y allez-vous par vous même ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

38. Si non, sur les conseils de qui y allez-vous ? *

Une seule réponse possible.

- Votre médecin
 Votre pharmacien
 Votre famille
 Autre : _____

39. Trouvez-vous les prises de sangs contraignantes ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

40. Si oui, pourquoi ?

41. Vous sentez assez informé sur la maladie, les symptômes, les traitements disponibles...? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

42. A qui vous adressez-vous lorsque vous avez une question concernant votre maladie ? *

Plusieurs réponses possibles.

Votre médecin

Votre pharmacien

Votre famille

Internet

Autre : _____

43. Avez-vous déjà essayé des alternatives au traitement ? *

Une seule réponse possible.

Oui

Non

44. Si oui, pourquoi et quelle alternative avez-vous essayé (homéopathie, phytothérapie, etc.) ?

45. Si oui, avez-vous définitivement arrêté votre traitement médicamenteux pour son alternative ou l'avez-vous repris après cet essai ?

Quel aspect inhérent à votre maladie aimeriez-vous voir amélioré ?

46. En étant positif et créatif, quel(s) serai(en)t le (ou les) meilleur(s) moyen(s) pour vous faciliter la vie par rapport à votre maladie ? *

47. Prise de sang *

Une seule réponse possible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Pas du tout contraignant	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Très contraignant

48. Si contraignant, quelle amélioration faire ?

49. Comprimé à prendre tout les matins *

Une seule réponse possible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Pas du tout contraignant	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Contraignant

50. Si contraignant, quelle amélioration faire ?

51. Un autre aspect vous paraît-il important ?

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

52. Quelle est votre situation familiale ?

Une seule réponse possible.

- Marié(e)
- En couple
- Célibataire
- Veuve (veuf)
- Autre : _____

53. Où habitez-vous ?

54. Quelle est votre profession ?

Merci pour vos réponses et votre temps !

55. Si vous souhaitez recevoir les réponses du questionnaire & les futures avancées du projet, merci de renseigner une adresse mail :)

56. Cette espace est dédié à la libre expression, nous vous écoutons si vous le souhaitez !

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google.

Google Forms

FACULTÉ DE PHARMACIE DE LILLE**DÉCISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie de LILLE,

Vu la loi d'orientation de l'Enseignement Supérieur,

Vu l'arrêté du 26 novembre 2018 relatif au régime des études en vue du diplôme d'Etat de Docteur en pharmacie et notamment le chapitre IV,

Vu l'arrêté de l'Université de Lille n°2019-030 du 22 janvier 2019 relatif aux délégations de signature :

DÉCIDE

ARTICLE 1 : **Monsieur Xavier MARCEL-FOURRIER** est autorisé à soutenir une thèse en vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie sur le sujet suivant :

LÉVOthyroxine ET INNOVATION : UN TANDEM IMPOSSIBLE ?

ARTICLE 2 : La soutenance aura lieu le :

Vendredi 23 octobre 2020 à 18h30 – amphithéâtre Curie

ARTICLE 3 : Le jury sera composé ainsi qu'il suit :

PRÉSIDENT :

Madame le Professeur Anne-Catherine PERROY
Faculté de Pharmacie de LILLE - UNIVERSITÉ DE LILLE

ASSESEUR(S) :

Madame le Maître de conférences Mounira HAMOUDI
Faculté de Pharmacie de LILLE – UNIVERSITÉ DE LILLE

MEMBRE(S) EXTÉRIEUR(S) :

Madame le Docteur Hélène LOUYS
Avocate – Affaires Pharmaceutiques Monde, Contentieux réglementaires –
LABORATOIRES SERVIER – PARIS

Monsieur le Docteur Christian SAUVEUR
Pharmacien - Directeur des Affaires Scientifiques

Lille, le 5 octobre 2020

Le Doyen,

B. DÉCAUDIN



Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : MARCEL-FOURRIER
Prénom : XAVIER

Titre de la thèse : Lévothyroxine et Innovation : un tandem impossible ?

Mots-clés : LEVOTHYROXINE, INNOVATION, STABILITE, BIODISPONIBILITE, CLASSIFICATION BCS, EUTHYROX, SYNTHROID, TIROSINT, ENQUETE PATIENT, EMPOUVOIREMENT, CAPACITATION, WEB 2.0, PATIENT CENTRICITY, BEYOND THE PILLS, PLATEFORME DIGITALE.

Résumé : La glande thyroïde est une centrale de commande fragile qui stabilise, régule de nombreux organes. Il est estimé que les pathologies thyroïdiennes touchent environ 200 millions de patients dans le monde. La lévothyroxine est le traitement de référence pour les hypothyroïdies. L'étude détaillée de ses propriétés en termes de stabilité et de biodisponibilité a permis de démontrer la forte variabilité existante intra et inter-individus pour un traitement à marge thérapeutique étroite en microgrammes. Par ailleurs, la démarche expérimentale a mis en évidence la difficulté de parvenir à équilibrer son dosage à la fois pour les nouveaux patients mais aussi tout au long de sa vie. Au regard aux mutations historiques récentes, le système d'usage du patient se retrouve bouleversé, rendant l'écosystème propice au développement d'innovations à la fois pharmaceutiques et digitales face à des patients acteurs et à la recherche de solutions.

Membres du jury :

Président :

Madame PERROY Anne-Catherine, Docteur en Pharmacie, Professeur en droit pharmaceutique, Faculté de Pharmacie, Université de Lille et Avocate, Cabinet Simmons & Simmons.

Directeur, conseiller de thèse :

Mme HAMOUDI Mounira, Docteur en Pharmacie et Maître de Conférences en Pharmacotechnie Industrielle, Faculté de Pharmacie, Université de Lille.

Membres extérieurs :

Madame LOUYS Hélène, Docteur en Pharmacie et Avocate, Affaires Pharmaceutiques Monde - Contentieux réglementaires, Les Laboratoires Servier.

Monsieur COUVREUR Stéphane, Docteur en Pharmacie, Pharmacien Responsable et Directeur Affaires Scientifiques, Laboratoire Zentiva.