

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

**Soutenue publiquement le vendredi 9 octobre 2020  
Par Me Camille DUBOIS-BEAUSSART**

---

**2020 : État des lieux de la  
crise sanitaire du Levothyrox®**

---

**Membres du jury :**

- Président :** Monsieur Éric SERGHERAERT, Professeur des Universités de Législation et Déontologie Pharmaceutique
- Directeur de thèse :** Monsieur Éric SERGHERAERT, Professeur des Universités de Législation et Déontologie Pharmaceutique
- Assesseur :** Monsieur Damien LANNOY, Maître de Conférences des Universités de pharmacie galénique – Université de Lille, Praticien Hospitalier, CHRU Lille
- Membre extérieur :** Madame Anne-Marie RASO-DENIZON, Docteur en Pharmacie – Pharmacien Affaires Réglementaires





## Faculté de Pharmacie de Lille

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

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

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



### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
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- RILIM	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

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
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	Biomathématiques
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



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



## Remerciements

*Aux Membres du jury...*

**A Monsieur SERGHERAERT, mon Président et Directeur de thèse,**

Pour me faire l'honneur de présider et diriger mon jury de thèse, je vous en suis très reconnaissante.

**A Monsieur LANNOY, Maître des Conférences et Praticien Hospitalier,**

D'avoir accepté d'être assesseur de ma thèse et de faire partie du jury de soutenance.

**A Anne-Marie, Docteur en Pharmacie,**

D'avoir gentiment proposé et accepté de faire partie de mon jury, je suis heureuse que nos routes professionnelles se soient croisées quelque temps, tu peux être fière de ta reconversion aux Affaires Réglementaires ! Ton joli sourire et ta bonne humeur me manqueront.

*Je dédie cette thèse...*

**A Maman,**

Comment remercier en seulement quelques lignes ce petit bout de femme qui compte le plus pour moi sur cette Terre ? Je ne te remercierai jamais assez pour ton amour, ta patience et ton dévouement exceptionnels, toujours présente dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci d'être le petit soleil de mon quotidien.

**A Papa,**

Pour ton estime et ton soutien indéfectibles, pour m'avoir donné le goût et l'audace de la multigestion de projets de toutes sortes et de vivre une vie à 100 à l'heure, pour tout ce que tu as fait pour moi. Je t'en serai éternellement reconnaissante.

**A Guy,**

Merci pour ta gentillesse, ton humour et ton aide perpétuels, tu réponds toujours présent, tel un ange gardien.

**A mes grands-mères adorées Yvonne et Simone,**

Pour votre bienveillance et votre tendresse à mon égard, j'ai tellement de bons souvenirs à vos côtés. Vous avez le cœur sur la main, j'ai de la chance de vous avoir. Papis veillent sur nous du haut de leur belle étoile.

**A ma deuxième maman Corinne, et mes oncles et tantes Fred, Béatrice, Dominique, Annick, Michel,**

Je suis fière de notre famille, fière de vous avoir à mes côtés. Merci pour votre sagesse, vos conseils et votre gentillesse.

**A mes cousins et cousines, Amélie, Lucie, Jennifer, Robin, Laurie et Séverine,**

J'ai passé tellement de bons moments avec vous. Je suis fière des personnes que vous êtes devenues. Lucie, Amélie, vous êtes les sœurs que je n'ai jamais eues, j'ai été si heureuse de grandir à vos côtés.

**A Antonin,**

Mon cher et tendre depuis presque 5 années, à qui je dois énormément. Tous nos moments partagés, nos voyages, nos galères, nos fous-rires, nos (très) longs débats me resteront gravés à jamais. Je suis fière de nous et de tout ce que nous avons réussi à construire ensemble. La vie est pleine de trésors, je l'en remercie de t'avoir mis sur mon chemin.

Merci aussi à toute ta petite tribu familiale et amicale, que je prends plaisir à côtoyer au quotidien depuis toutes ces années.

**A mes meilleurs amis pharmaciens, Jade, Manon, Aurélien et Anas,**

Les années fac auraient été tellement différentes sans vous, mes acolytes de soirées, de ragots et de révisions. Mon amitié envers vous perdurera pour toujours, vous faites maintenant partie de ma vie.

**A mes amis de longue date, Angèle, Charlotte, Éloïse, Marine, Florian**

Tous ces moments de vie partagés depuis tant d'années, parfois loin des yeux mais toujours très près du cœur : je ne les oublierai jamais. Ne changez rien.

Angèle, mon bras droit, mon double, nous voilà maintenant meilleures amies depuis 21 ans, je pense qu'il serait difficile de résumer, en un seul livre, tout ce que nous avons vécu ensemble. Mon amie pour toujours. Je suis fière de toi.

**A tous mes copains de faculté,**

Que j'ai eu l'honneur de connaître tout au long de mes études, et à toutes ces soirées, apéros et autres bons moments partagés ensemble.

**A mes camarades du Master SJEMPS de Bordeaux : Alison, Charlotte, Rattha, Eloi, Chirine, Marie, Camille, Cégolène et Mathilde,**

Pour votre compagnie durant notre dernière année de Faculté avant d'entrer dans le grand bain. J'en garde un excellent souvenir, pour tous ces rires, ces soirées, et toutes ces galères partagées lors des nombreux projets de groupes. Mention spéciale pour cet après-midi de Septembre où nous avons appris à nous connaître autour d'un plateau de fruits de mer les pieds dans l'eau au Cap Ferret, précédé d'une session de surf.

**A mes collègues Nagma, Olivia, Charlotte, Monia, Lucie, Florence, Marion, Anaïs, Baptiste, Justine, Samiha, Stéphanie,**

Pour votre bonne humeur et votre soutien durant mes deux premières années professionnelles, nous avons traversé de grands moments de vie ensemble, toujours unis et soudés face aux (multiples) difficultés rencontrées.

**Au Covid-19,**

Pour m'avoir mis des bâtons dans les roues !

# Table des matières

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>17</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>19</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>21</b>
<b>I. THYROÏDE, HYPOTHYROÏDIE ET TRAITEMENTS</b> .....	<b>23</b>
I.1. GENERALITES SUR LA THYROÏDE .....	23
I.1.1. Anatomie .....	23
I.1.2. Histologie .....	24
I.1.3. Physiologie de la glande thyroïde .....	24
I.2. ACTION DES HORMONES THYROÏDIENNES .....	27
I.2.1. Effet sur les métabolismes .....	28
I.2.2. Effets spécifiques au niveau des différents tissus.....	28
I.3. HYPOTHYROÏDIE .....	30
I.3.1. Caractérisation .....	30
I.3.2. Données épidémiologiques.....	30
I.3.3. Symptomatologie .....	30
I.3.4. Etiologie .....	31
I.3.5. Détection de l'hypothyroïdie et prise en charge .....	33
I.3.5.1. Détection.....	33
I.3.5.1.1 Examen clinique.....	33
I.3.5.1.2. Dosage sanguin .....	33
I.3.5.1.3. Examens complémentaires.....	34
I.3.5.2. Prise en charge.....	34
I.3.5.2.1. Recommandations .....	34
I.3.5.2.2. Hormones thyroïdiennes de synthèse.....	35
I.3.6. Traitements disponibles avant le changement de la crise sanitaire du Levothyrox®.....	38
I.3.6.1. Levothyrox® (AF) Ancienne Formule .....	38
I.3.6.2. Génériques du Levothyrox® .....	38
I.3.6.3. L-THYROXINE SERB® 150 microgrammes/ml, solution buvable en gouttes .....	38
I.3.6.4. L-THYROXINE SERB® injectable .....	39
I.3.6.5. EUTHYRAL® .....	39
I.3.6.6. CYNOMEL® .....	39
<b>II. CHANGEMENT DE FORMULE DU LEVOTHYROX®</b> .....	<b>41</b>
II.1. PROBLEMES DE SUBSTITUTION GENERIQUES-PRINCEPS.....	41
II.1.1 Variabilité de la teneur en principe actif à la libération.....	41
II.1.2. Manque de stabilité dans le temps.....	41
II.1.3. Perte de marché pour les génériques.....	42
II.2. CHANGEMENT DE FORMULE DU LEVOTHYROX®.....	43
II. 2.1. Changement excipients.....	43
II. 2.1.1. Lactose .....	43
II. 2.1.1.1. Généralités.....	43
II. 2.1.1.2. Utilisations.....	43
II. 2.1.1.3. Risques .....	44
II. 2.1.1.4. Excipient dans le Levothyrox®.....	44
II. 2.1.2. Mannitol .....	45
II. 2.1.2.1. Généralités.....	45
II. 2.1.2.2. Utilisations.....	45
II. 2.1.2.3. Apports quotidiens .....	46
II. 2.1.2.4. Risques .....	46
II. 2.1.2.5. Excipient dans le Levothyrox®.....	46
II. 2.1.3. Acide citrique .....	46
II. 2.1.3.1. Généralités.....	46
II. 2.1.3.2. Utilisations.....	47
II. 2.1.3.3. Apports quotidiens .....	47
II. 2.1.3.4. Risques .....	47
II. 2.1.3.5. Excipient dans le Levothyrox®.....	48
II.2.2. Bioéquivalence.....	48

II.2.2.1 Étude de bioéquivalence.....	49
II.2.2.2. Étude de proportionnalité.....	50
II.3. GESTION DU CHANGEMENT PAR LES AUTORITES DE SANTE.....	51
II.3.1. Dépôt de dossier de variation d'AMM.....	51
II.3.2. Avis favorable de la HAS.....	51
II.3.3. Commercialisation de la nouvelle formule.....	51
II.3.4. Lettre aux professionnels de santé.....	52
II.3.5. Point d'information sur le changement de formule et de couleur des boîtes.....	52
II.4. AUGMENTATION EXPONENTIELLE DES DECLARATIONS DE CAS DE PHARMACOVIGILANCE.....	53
II.5 GENESE D'UNE CRISE SANITAIRE.....	54
<b>III. LES MANQUEMENTS ET MOYENS MIS EN ŒUVRE DURANT LA CRISE.....</b>	<b>59</b>
III.1. MANQUEMENTS.....	59
III.1.1 Défaut de communication.....	59
III.1.2 Changement de formule à l'étranger.....	61
III.1.3. Désinformation.....	65
III.1.4. Variabilité individuelle.....	68
III.1.5. Influence collective.....	69
III.1.5.1 Effet nocebo.....	69
III.1.5.2 Pharmacologie sociale.....	70
III.2. MOYENS.....	72
III.2.1. Diversification de l'offre thérapeutique.....	72
III.2.2. Analyse qualité par l'ANSM.....	76
III.2.2.1. Analyse qualité n°1 : Dosage et uniformité de teneur en lévothyroxine.....	76
III.2.2.2. Analyse qualité n°2 : Recherche d'impuretés élémentaires (métaux lourds).....	79
III.2.2.3. Analyse qualité n°3 : Recherche de Butylhydroxytoluène.....	80
III.2.2.4. Analyse qualité n°4 : Recherche de Dextrothyroxine.....	81
III.2.3. État des lieux des enquêtes de pharmacovigilance.....	85
III.2.3.1. Enquête Levothyrox® n°1 - 10 octobre 2017.....	85
III.2.3.2. Enquête Levothyrox® n°2 – 30 Janvier 2018.....	86
III.2.3.3. Enquête Levothyrox® n°3 – 6 Juillet 2018.....	87
III.2.3.4. Enquête n°1 étendue aux autres spécialités à base de lévothyroxine – 6 Juillet 2018.....	88
III.2.3.5. Enquête n°4 Levothyrox® et enquête n°2 étendue aux autres spécialités à base de lévothyroxine – 28 janvier 2020.....	88
III.2.3.6. Étude de pharmaco-épidémiologie.....	88
III.2.3.6.1. Premier volet – Mai 2018.....	89
III.2.3.6.2. Second volet – Décembre 2018.....	89
III.2.4 Mission Information et Médicaments.....	89
III.2.5. Amélioration du système de Pharmacovigilance existant.....	92
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>95</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>97</b>



## Liste des abréviations

ABE	(Average Bio Equivalence) : Bioéquivalence Moyenne
AFMT	Association Française des Malades de la Thyroïde
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AUC	Area Under Curve – Aire sous la courbe
BHT	Butylhydroxytoluène
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
CHMP	Committee for Medicinal Product for Human use
CLHP/UV	Chromatographie liquide haute performance couplée à la détection UV
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CRPV	Centres Régionaux de Pharmacovigilance
CTPV	Comité technique de pharmacovigilance
DIT	Diiiodotyrosine
EEN	Excipient à effet notoire
EFSA	European Food Safety Authority
FDA	Food and Drug Administration
GH	Growth Hormone ou hormone de croissance
GRAS	Generally Recognized As Safe
HAS	Haute Autorité de Santé
HHS	hypothalamo-hypophyso-surrénalien
IBE	Individual Bio Equivalence - Bioéquivalence Individuelle
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICP/MS	Inductively Coupled Plasma/Mass spectrometry
INRIA	Institut National de Recherche en Sciences et Technologies du Numérique
Levothyrox® AF	Levothyrox® Ancienne Formule
Levothyrox® NF	Levothyrox® Nouvelle Formule
MIT	Monoiodotyrosine
PVC	Polychlorure de vinyle
rT <sub>3</sub>	reverse Triiodothyronine
SMR	Service Médical Rendu
T <sub>4</sub>	Tétraiodothyronine (ou thyroxine)
T <sub>3</sub>	Triiodothyronine
TBG	Thyroxine Binding globuline
TG	Thyroglobuline
TPO	Thyropéroxydase
TRH	Thyrotropin-releasing hormone
TSH	Thyréostimuline



## Liste des figures

FIGURE 1 : ANATOMIE THYROÏDIENNE ET RAPPORTS VASCULAIRES .....	23
FIGURE 2 : ÉTAPES DE LA SYNTHÈSE DES HORMONES THYROÏDIENNES .....	25
FIGURE 3 : STRUCTURES ORGANIQUES DES HORMONES THYROÏDIENNES.....	26
FIGURE 4 : SCHEMA DE PRISE EN CHARGE DE L'HYPOTHYROÏDIE (11) .....	35
FIGURE 5 : COMPARAISON DES BOITES AVANT ET APRES CHANGEMENT DE COULEUR (32).....	53
FIGURE 6 : ANALYSE QUALITE N°1 - TABLEAU DES ECHANTILLONS TESTES (62).....	77
FIGURE 7 : ANALYSE QUALITE N°1 - DOSAGE DE LA TENEUR EN LEVOTHYROXINE SODIQUE (62)..	78
FIGURE 8 : ANALYSE QUALITE N°1 - RECHERCHE DES IMPURETES (62) .....	78
FIGURE 9 : ANALYSE QUALITE N°2 - TABLEAU DES ECHANTILLONS TESTES (63).....	79
FIGURE 10 : ANALYSE QUALITE N°3 - TABLEAU DES ECHANTILLONS TESTES (65).....	81
FIGURE 11 : ANALYSE QUALITE N°4 - TABLEAU DES ECHANTILLONS TESTES (66).....	82
FIGURE 12 : ANALYSE QUALITE N°4 - TABLEAU DES RESULTATS (66) .....	83
FIGURE 13 : ANALYSE QUALITE N°4 - TABLEAU DES CHROMATOGRAMMES OBTENUS POUR LES SPECIALITES LEVOTHYROX® ET EUTHYROX® (100 MG) ET POUR LE TEMOIN A 50% DE DEXTHROTHYROXINE ET LEVOTHYROXINE (66) .....	84



## Introduction

Suite aux différents scandales pharmaceutiques qui ont animé le monde de la santé, il existe une défiance des patients envers les laboratoires pharmaceutiques qu'ils pensent corrompus mais aussi envers les instances nationales telles que l'ANSM. En effet, l'image de l'industrie pharmaceutique a déjà été entachée suite aux affaires du Médiator® ou encore des prothèses PIP.

C'est à la suite du scandale impliquant le laboratoire Servier que la loi Bertrand relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé a été votée en 2011. Elle visait à réduire le nombre et l'impact des scandales sanitaires secouant la France et ainsi éviter les conflits d'intérêt, favoriser l'information au public et assurer une appréciation objective des relations entre industries pharmaceutiques et acteurs de santé.

Cependant, on observe que des crises ont encore lieu avec l'affaire Levothyrox® qui est au cœur de l'actualité. Le Levothyrox®, indiqué en première intention chez les patients atteints d'hypothyroïdie occupe une place particulière sur le marché français puisqu'il bénéficie du monopole. En effet un changement de formule a été réalisé par le laboratoire Merck à la demande de l'ANSM dû à un problème de stabilité. La composition du Levothyrox® a ainsi été modifiée : le lactose, excipient à effet notoire a été remplacé par du mannitol et de l'acide citrique, tandis que la substance active reste identique. Bien que la nouvelle formule ait été démontrée bioéquivalente à l'ancienne, son changement a suscité de nombreuses réactions en France mais aussi dans d'autres pays comme au Danemark, en Nouvelle Zélande ou encore aux Pays Bas.

Nous pouvons ainsi nous interroger : pourquoi observons-nous un nombre important d'effets indésirables depuis la mise sur le marché de cette nouvelle formule ? Quels ont été les moyens mis en place pour accompagner ce changement de formule, et ont-ils été suffisants ?

Je me pencherai dans un premier temps sur la glande thyroïde, sa fonction, ses dysfonctionnements ainsi que les thérapeutiques substitutives disponibles sur le marché. Je détaillerai dans un second temps les raisons ayant entraîné ce changement de formule ainsi que la gestion du passage à la nouvelle formule par les autorités. Enfin, je définirai la genèse d'une crise médiatique, ses causes, ses conséquences ainsi que les moyens mis en œuvre pour y remédier.



# I. Thyroïde, hypothyroïdie et traitements

Commençons par une présentation sur les généralités de la glande thyroïde (son anatomie, son histologie ainsi que sa physiologie) pour ensuite comprendre l'action des hormones thyroïdiennes produites et son effet sur l'organisme. Je m'attarderai également sur les conséquences d'un dysfonctionnement de cette glande ainsi que les alternatives thérapeutiques présentes sur le marché français.

## I.1. Généralités sur la thyroïde

### I.1.1. Anatomie

La thyroïde est une glande endocrine impaire et médiane située sur la face antérieure du cou, en regard des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> anneaux trachéaux, auxquels elle est rattachée par le ligament de Grüber. Elle est composée de deux lobes latéraux assemblés ensemble par un isthme d'où naît de manière inconstante le lobe pyramidal (appelé aussi le lobe de Lalouette) sous forme d'un prolongement supérieur légèrement latéralisé à gauche et suivant le tractus thyroglosse. La glande thyroïde a une forme habituelle de H ou de papillon. Son poids est d'environ 20 à 30 grammes. Son volume est enclin à de grandes variations individuelles liées au sexe, au morphotype, à l'âge et à la charge en iode. La consistance de la glande est souple et élastique et elle a une couleur rougeâtre (1).

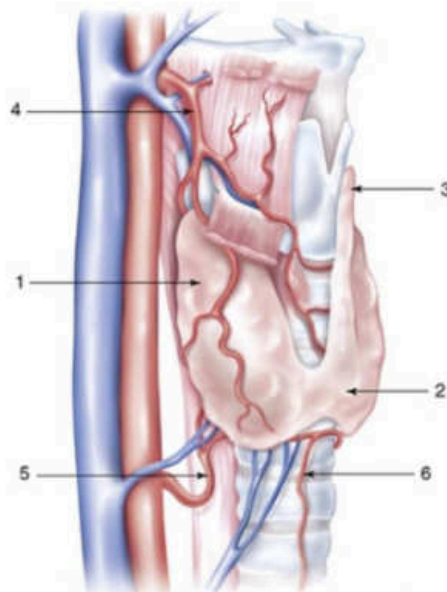


Fig. 1. – Anatomie thyroïdienne et rapports vasculaires. (1) Lobe thyroïdien droit, (2) Isthme, (3) Pyramide de Lalouette (lobe médian), (4) Artère thyroïdienne supérieure, (5) Artère thyroïdienne inférieure, (6) Artère thyroïdienne médiane (de Neubauer).

Figure 1 : Anatomie thyroïdienne et rapports vasculaires

### I.1.2. Histologie

Il existe deux types cellulaires présentes dans la glande thyroïde :

Les **cellules folliculaires** ou **thyrocytes** : ce sont des cellules polarisées qui reposent sur une lame basale. Elles s'assemblent en assise unistratifiée réalisant une formation sphérique appelé le follicule (ou vésicule) d'environ 200 µm de diamètre. Les thyrocytes représentent 99% du contingent cellulaire thyroïdien et assurent la production des hormones thyroïdiennes et de la thyroglobuline. Le pôle apical des thyrocytes projette des microvillosités dans la lumière du follicule qui contient une substance appelée la colloïde (amorphe et jaunâtre), qui est le lieu de stockage et de synthèse des hormones thyroïdiennes. Les thyrocytes peuvent être déversés dans la circulation sanguine via le pôle basolatéral, lui-même en contact avec les capillaires.

Les **cellules parafolliculaires** ou **cellules C** : elles produisent la calcitonine et représentent moins de 1% du parenchyme thyroïdien. Elles sont en contact avec la lame basale du follicule, d'où leur appellation de cellules « parafolliculaires ». Elles sont reconnaissables en microscopie électronique grâce à leurs grains de sécrétion contenant de la calcitonine libérée par exocytose.

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

Les cellules folliculaires de la glande produisent les deux principales hormones thyroïdiennes :

- Tétraiodothyronine (thyroxine, T<sub>4</sub>)
- Triiodothyronine (T<sub>3</sub>)

La synthèse des hormones thyroïdiennes nécessite de l'iode. L'iode, ingéré dans les aliments et l'eau sous forme d'iodure, est activement concentré par la thyroïde et converti en iode organique (organification) dans les cellules folliculaires par la thyroperoxydase (TPO).

L'iode ainsi oxydé, pourra se lier aux résidus tyrosyl de la thyroglobuline (TG), imposante glycoprotéine de 660 kD, et donnera naissance aux précurseurs des hormones thyroïdiennes : la monoiodotyrosine (MIT) et la diiodotyrosine (DIT). L'iodation de la thyroglobuline se fait au pôle apical, dans la substance colloïde.

La thyroperoxydase intervient également dans le couplage des précurseurs afin de produire les deux formes de l'hormone thyroïdienne (di-iodotyrosine + di-iodotyrosine → T<sub>4</sub> ; di-iodotyrosine + mono-iodotyrosine → T<sub>3</sub>).

La thyroglobuline médiatrice d'hormones thyroïdiennes est alors stockée dans la cavité colloïde (qui constitue une réserve d'hormones thyroïdiennes pour environ deux mois permettant de pallier aux variations des apports), la récupération se faisant par



pinocytose en fonction des besoins périphériques. La sécrétion des hormones thyroïdiennes se fait après une hydrolyse lysosomiale (2).

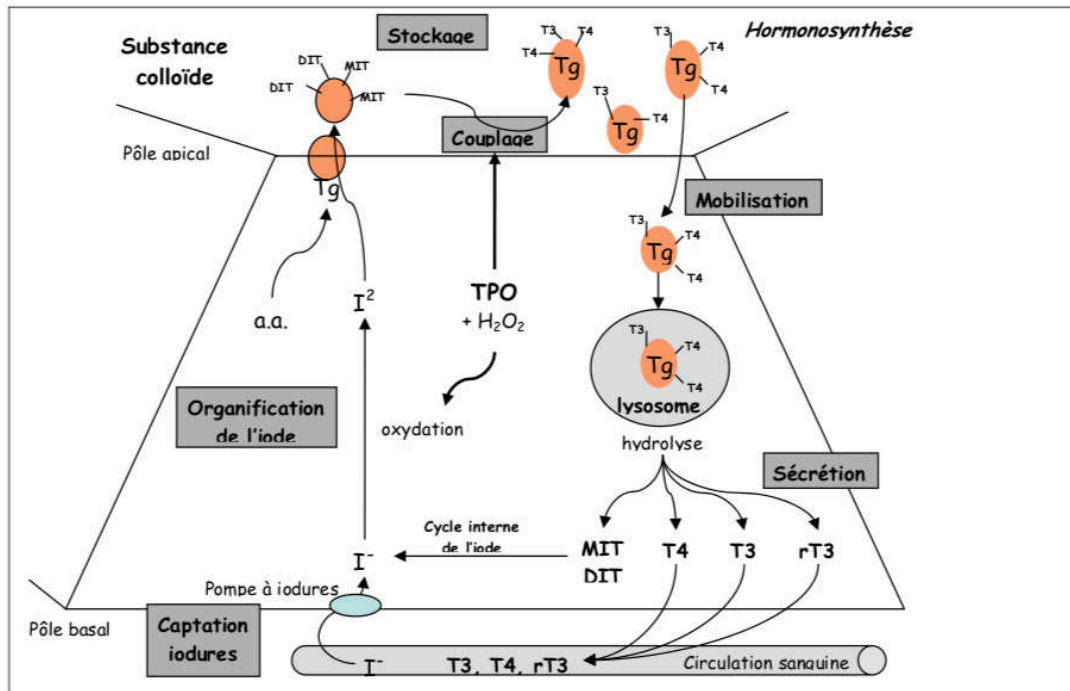


Figure 2 : Étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes

La tri-iodothyronine (T<sub>3</sub>) et la tétra-iodothyronine (ou thyroxine) possèdent une structure organique commune : la thyronine qui dérive de l'acide aminé tyrosine et qui comprend deux cycles phénols réunis par un pont diphenyl-éther. Les hormones thyroïdiennes ne diffèrent que par le nombre et la position des atomes d'iodes qu'elles portent (3).

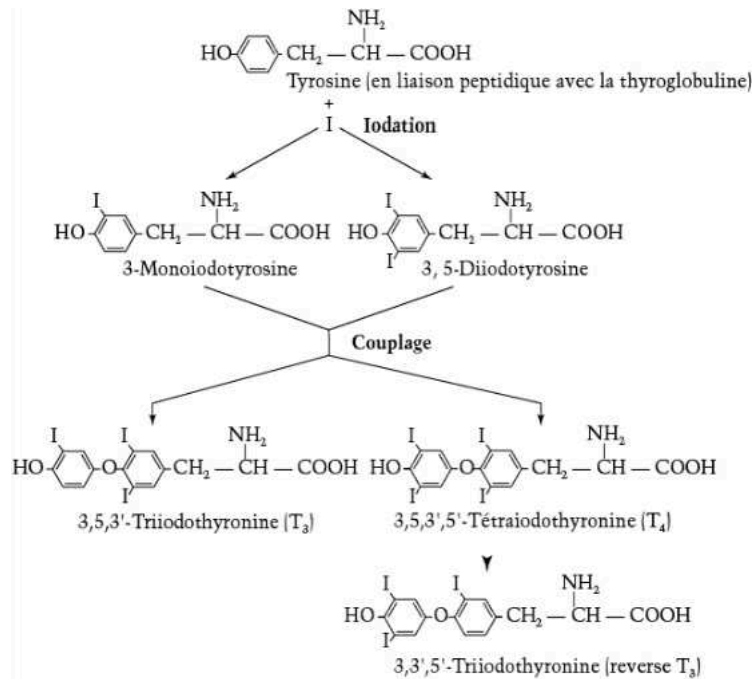


Figure 3 : Structures organiques des hormones thyroïdiennes

La T<sub>3</sub> est la forme dont la liaison au récepteur nucléaire est la plus active alors que la T<sub>4</sub> n'a qu'une activité hormonale minimale. Cependant, la T<sub>4</sub> a une durée de vie plus longue et peut être convertie en T<sub>3</sub> (dans la plupart des tissus) : elle sert donc de réservoir pour la T<sub>3</sub>. Il existe une troisième forme d'hormone thyroïdienne, la reverse T<sub>3</sub> (rT<sub>3</sub>), qui n'a pas d'activité métabolique. Cependant les taux de rT<sub>3</sub> sont augmentés dans certaines pathologies.

T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> restent incorporées dans la thyroglobuline au sein du follicule jusqu'à ce que les cellules folliculaires captent la thyroglobuline sous la forme de gouttelettes de colloïde. Une fois à l'intérieur des cellules folliculaires thyroïdiennes, la T<sub>3</sub> et la T<sub>4</sub> sont libérées de la thyroglobuline.

La T<sub>3</sub> et la T<sub>4</sub> libres sont ensuite libérées dans la circulation sanguine où elles circulent dans le sang sous deux formes en équilibre : l'une libre et l'autre liée à des protéines de transport (car les hormones thyroïdiennes sont hydrophobes). Chez un sujet euthyroïdien, plus de 99,9 % de la T<sub>4</sub> circulante et 99,7 % de la T<sub>3</sub> circulante sont liées à des protéines. La protéine de transport la plus répandue est la globuline liant la thyroxine (TBG ou *Thyroxine Binding globuline*), qui a une grande affinité mais une faible capacité de transport de T<sub>3</sub> et de T<sub>4</sub>. Habituellement, la TBG transporte environ 75% des hormones thyroïdiennes liées.

On trouve également d'autres protéines de transport telles que la thyroxin-binding prealbumin (transthyrétine), qui a une affinité élevée mais une faible capacité de

liaison avec la  $T_4$ , ou encore l'albumine qui a une faible affinité mais une grande capacité de liaison pour la  $T_3$  et la  $T_4$ .

On trouve environ 0,3% de la  $T_3$  sérique totale et 0,03% de la  $T_4$  sérique totale sous forme libre et en équilibre avec les formes liées. Seules les formes libres de  $T_3$  et  $T_4$  peuvent agir sur les tissus périphériques.

Toutes les réactions nécessaires à la formation et à la libération de  $T_3$  et  $T_4$  sont contrôlées par la *thyroïdostimuline* (TSH : *Thyroid Stimulating Hormone*) : c'est une substance sécrétée par les cellules hypophysaires thyroïotropes qui est sous la dépendance d'un tripeptide hypothalamique appelé la *Thyrotropin Releasing Hormone* (TRH), synthétisée dans l'hypothalamus. La sécrétion de TSH est régulée par un mécanisme de rétrocontrôle négatif dans l'hypophyse : des taux élevés de  $T_4$  et de  $T_3$  libres inhibent la synthèse et la sécrétion de TSH, alors que des taux réduits l'augmentent (3).

La totalité de la  $T_4$  provient de la production thyroïdienne, tandis que la plus grande partie de la  $T_3$  est issue de désiodation périphérique par des 5 désiodases de la  $T_4$  dont il en existe deux types. La 5'désiodase de type 1 (retrouvée dans le foie, le rein, la thyroïde et de nombreux autres tissus périphériques) est fortement modulée par l'état nutritionnel. On retrouve la 5'désiodase de type 2 dans le système nerveux central, l'hypophyse et la thyroïde. Son activité est majorée dans le cadre d'une hypothyroïdie de façon à couvrir les besoins du système nerveux central en hormones actives. Il existe également la 5 désiodase qui transforme la  $T_4$  en  $T_{3r}$ , qui est inactive.

La demi-vie sanguine de la  $T_4$  est de sept jours alors que celle de la  $T_3$  est de l'ordre de 24 heures (2).

## **I.2. Action des hormones thyroïdiennes**

On retrouve des récepteurs aux hormones thyroïdiennes dans les noyaux de la plupart des cellules de l'organisme : elles sont nécessaires au développement cérébral et tissulaire normal chez le fœtus et le nouveau-né, et quel que soit l'âge, elles ont un rôle de régulation du métabolisme protéique, glucidique et lipidique.

Les récepteurs peuvent lier à la fois  $T_3$  et  $T_4$ , mais avec une affinité bien plus importante pour  $T_3$ .

Une grande partie de  $T_4$  pénètre dans les cellules et est désiodée en  $T_3$ , c'est pour cela que la plupart des sites de fixation des récepteurs sont occupés par  $T_3$ , ce qui fait de  $T_3$  la forme active des hormones thyroïdiennes.

Ils agissent tous les deux par une induction de la transcription de gènes et de la synthèse protéique (4).

### **I.2.1. Effet sur les métabolismes**

Les hormones thyroïdiennes sont à l'origine d'une accélération du métabolisme de base et par conséquent permettent l'augmentation de la consommation de l'organisme en oxygène et en énergie, provoquant l'activation des différents métabolismes énergétiques.

#### ***Thermogenèse***

Les hormones thyroïdiennes, par leur action sur les récepteurs nucléaires, entraînent une production de chaleur et d'ATP. Elles augmentent la calorigenèse en provoquant une augmentation de la consommation en O<sub>2</sub>, de la dépense énergétique au repos ainsi qu'une augmentation de la thermogenèse obligatoire.

#### ***Métabolisme glucidique***

Elles sont responsables d'un effet hyperglycémiant et entraînent une augmentation de l'absorption intestinale des glucides ainsi qu'une augmentation de la production hépatique de glucose.

#### ***Métabolisme lipidique***

Elles ont un effet hypocholestérolémiant en augmentant la lipogenèse (synthèse et oxydation des acides gras).

#### ***Métabolisme protidique***

Les hormones thyroïdiennes stimulent la synthèse ou le catabolisme des protides selon leur concentration.

#### ***Métabolisme hydrominéral***

Elles stimulent la diurèse, elle augmentent donc la filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal (5).

### **I.2.2. Effets spécifiques au niveau des différents tissus**

Les hormones thyroïdiennes accélèrent le fonctionnement de la pompe transmembranaire sodium-potassium, agissent sur la biosynthèse des protéines et rendent le corps plus réceptif aux catécholamines, telles que l'adrénaline, dont l'iode est un composant important dans leur synthèse. De ce fait, elles agissent sur la quasi-totalité des tissus.

#### ***Croissance et développement du squelette***

Elles ont un rôle indispensable à la naissance : elles accélèrent la vitesse d'ossification des épiphyses. Elles ont une action synergique avec l'hormone de croissance (GH). Elles agissent ensemble pour favoriser une croissance normale. En effet, la GH permet la chondrogenèse et la croissance des cartilages, tandis que la T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub>

permettent la maturation et l'ossification. La T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> potentialisent l'action de la GH en stimulant sa sécrétion.

A l'âge adulte, elles agissent sur l'ostéosynthèse et la résorption osseuse.

### ***Action sur le développement du système nerveux central***

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle fondamental dans :

- la maturation du cerveau ;
- la myélinisation des fibres nerveuses ;
- la croissance des dendrites et des axones ;
- la synaptogenèse

Elles entraînent également une augmentation de l'état de vigilance, des réflexes ostéo-tendineux ainsi qu'une accélération du système neuro-végétatif (qui se manifeste par l'augmentation de la motricité intestinale et du transit).

### ***Fonction cardiaque***

Elles ont un effet très important car elles augmentent le débit cardiaque et la vitesse circulatoire.

Elles exercent un effet indirect par vasodilatation (suite à un effet sur la thermogenèse) et un effet direct par augmentation :

- de l'activité de la Ca<sup>2+</sup>-ATPase → augmentation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche FEVG ;
- de la synthèse des chaînes de myosine → augmentation de la contractilité ;
- du nombre de récepteurs β-adrénergiques → augmentation de la sensibilité aux catécholamines (adrénaline, noradrénaline)

Elles ont donc une action :

- chronotrope positive (augmentation de la fréquence cardiaque) ;
- inotrope positive (augmentation de la contractilité ventriculaire).

Après avoir énuméré les différentes actions des hormones thyroïdiennes sur les différents métabolismes et tissus, nous verrons que l'équilibre de la glande thyroïde est parfois fragile, et de nombreux dysfonctionnements peuvent apparaître. Un excès de production d'hormones thyroïdiennes entraîne une hyperthyroïdie (ou thyrotoxicose) et de nombreux symptômes sous-jacents apparaissent (tels qu'une perte de cheveux, perte de poids, augmentation du risque cardiaque, nervosité, sueur, etc). A l'inverse, une déficience de production d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde est appelée l'hypothyroïdie. Dans le cadre de cette analyse consacrée au Levothyrox®, je ne développerai que l'hypothyroïdie. J'en détaillerai les caractéristiques épidémiologiques, symptomatologiques et étiologiques.

## **I.3. Hypothyroïdie**

### **I.3.1. Caractérisation**

L'hypothyroïdie est un déficit en hormones thyroïdiennes. Elle survient à tout âge mais est particulièrement fréquente chez les personnes âgées. Une hypothyroïdie est soit primaire lorsqu'elle est causée par une maladie de la thyroïde ou soit secondaire lorsqu'elle est causée par une maladie de l'hypothalamus ou de l'hypophyse (6).

### **I.3.2. Données épidémiologiques**

L'hypothyroïdie est l'affection thyroïdienne la plus fréquente, avec une prévalence de 1 à 2 % qui touche principalement les femmes (sex ratio 1/10) et survient en moyenne vers l'âge de 60 ans. Son incidence augmente avec l'âge et en particulier chez la femme ménopausée, et elle atteint 14/1.000 femmes par an après 75 ans (7).

### **I.3.3. Symptomatologie**

#### ***Troubles cutané-phanériens et infiltration cutané muqueuse***

Le tableau clinique correspond à celui du « Myxoedème », qui donne parfois son nom à la maladie. Il se manifeste par :

- une infiltration cutanée et sous cutanée
  - Visage arrondi, en pleine lune, avec paupières gonflées, lèvres épaisses, faux œdème élastique comblant les creux sus claviculaires et axillaires.
  - Mains, pieds, doigts boudinés
  - Masses musculaires tendues, sensibles, lentes à se décontracter, accompagné de myalgies et de crampes.
  - Paresthésies des doigts dues à l'infiltration du canal carpien
  - Prise de poids modérée due à l'infiltration.
- une infiltration muqueuse
  - Hypoacousie,
  - Macroglossie, infiltration laryngée et des cordes vocales, avec voix rauque, plus grave, dysarthrie, troubles qui, joints au ralentissement, donnent au patient une voix particulière.
  - Ronflements
- des troubles cutanés et phanériens
  - Peau sèche, écailleuse, teint cireux avec érythrocyanose des lèvres et des pommettes.
  - Cheveux secs, clairsemés, sourcils raréfiés, aisselles sèches et dépilées, pilosité pubienne peu fournie.

#### ***Signes d'hypométabolisme***

Ces signes se manifestent par :

- un ralentissement global
  - Physique : lenteur, limitation des activités, asthénie

- Psychique : syndrome dépressif, entrecoupé parfois de crises d'agressivité.
- Intellectuelle : désintérêt.
- une diminution de la température centrale, frilosité, perte de la sudation
- des troubles cardiovasculaires
  - Bradycardie, assourdissement des bruits du cœur
  - Tendance à l'hypotension artérielle
  - La diminution du débit cardiaque et de la consommation en O<sub>2</sub> du myocarde
- une constipation
- des troubles neuromusculaires
  - Diminution de la force,
  - Ralentissement des réflexes, bien visible lors de la percussion des achilléens (lenteur à la décontraction).
- une aménorrhée parfois chez la femme en période d'activité génitale (8).

#### **I.3.4. Etiologie**

##### ***Hypothyroïdie primaire***

Elle est provoquée par une maladie de la thyroïde. Les concentrations de TSH sont augmentées et la cause la plus fréquente est auto-immune. Elle résulte habituellement de la **thyroïdite d'Hashimoto** qui est à l'origine d'une inflammation chronique de la glande thyroïde et peut générer une augmentation de la taille de celle-ci (goitre) mais plus fréquemment, une diminution de son volume.

##### ***Carence en iode***

La carence en iode induit une perturbation de la synthèse d'hormones thyroïdiennes entraînant une diminution de la concentration plasmatique. L'iode est un oligo-élément que l'on retrouve essentiellement dans les produits de la mer : poissons, crustacés, algues, sel marin, etc. Si une personne n'en consomme pas assez, elle se retrouve en situation de carence, entraînant une hypothyroïdie fonctionnelle. Les carences en iode sont donc particulièrement fréquentes dans les régions du monde éloignées de la mer telles que les régions montagneuses, où les populations locales consomment peu d'aliments riches en iode. Pour remédier à cela, les pouvoirs publics de nombreux pays industrialisés ont fait enrichir en iode certains aliments de base tels que le sel de cuisine et le pain.

##### ***Excès d'iode***

Si une carence chronique en iode peut induire une hypothyroïdie, paradoxalement, l'excès d'iode peut aussi avoir un effet similaire chez certaines personnes prédisposées. Cette surcharge d'iode dans le corps peut être induite par l'injection d'un produit de contraste iodé, dans le cadre d'un examen d'imagerie médicale par rayons X (radiographie, scanner, urographie, coronarographie, etc).

Ce brusque excès d'iode dans l'organisme est tout à fait assimilable par une personne en bonne santé. Cependant, la fonction thyroïdienne de certaines populations peut être perturbée au point d'entraîner une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie dans certains cas. Il s'agit notamment : des nouveau-nés prématurés (moins de 37 semaines), des nouveau-nés dont la mère a reçu une injection de produit de contraste iodé pendant la grossesse ; des nourrissons polymalformés (de 29 jours à 2 ans) et des adultes atteints d'une hypothyroïdie non diagnostiquée.

### ***Hypothyroïdie iatrogène***

Une hypothyroïdie et un goitre peuvent être observés chez les patients qui prennent du lithium, probablement parce que le lithium inhibe la libération des hormones par la glande thyroïde. Une hypothyroïdie peut également survenir chez les patients qui prennent de l'amiodarone ou d'autres médicaments contenant de l'iode, mais aussi apparaître tardivement voire même plusieurs années après le traitement d'une hyperthyroïdie ou d'un goitre par l'iode 131 radioactif, d'où la nécessité d'un dosage annuel de TSH. En effet, l'incidence de l'hypothyroïdie permanente après radiothérapie est élevée, et la fonction thyroïdienne (par la mesure de la TSH sérique) doit être évaluée tous les 6 à 12 mois. On peut également observer une hypothyroïdie après une radiothérapie cervicale suite à un cancer du larynx ou un lymphome de Hodgkin.

### ***Hypothyroïdie secondaire ou tertiaire***

Elles résultent d'une insuffisance de l'hypophyse (hypothyroïdie secondaire), voire plus rarement de l'hypothalamus (hypothyroïdie tertiaire). Une tumeur peut, par exemple, compresser l'une de ces deux zones et réduire la production d'hormones (TRH pour l'hypothalamus et TSH pour l'hypophyse). La thyroïde sera alors moins stimulée en cas de plus faible production de TRH ou de TSH, et sécrètera moins d'hormones thyroïdiennes : une hypothyroïdie apparaît.

### ***Hypothyroïdie congénitale***

L'hypothyroïdie congénitale (de naissance) touche environ un nouveau-né sur 4.000, les filles étant deux fois plus touchées que les garçons. Cette hypothyroïdie néonatale peut être transitoire mais elle est le plus souvent permanente. Elle peut être due à une malformation de la thyroïde (80% des cas) ou à des troubles de la synthèse des hormones thyroïdiennes.

La carence chronique en iode et l'hypothyroïdie congénitale qui en résulte sont responsables du crétinisme. Le crétinisme est une maladie qui s'exprime principalement par un développement physique et mental réduit. Grâce à l'ajout d'iode dans certains aliments de base (pain, sel), le crétinisme a pratiquement disparu en Europe (6).

Les étiologies étant très variées, le médecin procède au diagnostic d'une maladie thyroïdienne de plusieurs manières : par l'évaluation des symptômes du patient, par



la palpation du cou à la recherche de modifications de la glande thyroïde, ou encore par des analyses sanguines afin de déterminer les taux d'hormones circulant dans l'organisme. Ces critères de détection seront détaillés ci-dessous ainsi que la prise en charge des patients atteints d'hypothyroïdie.

### I.3.5. Détection de l'hypothyroïdie et prise en charge

#### I.3.5.1. Détection

##### I.3.5.1.1 Examen clinique

La palpation de la partie basse du cou est une étape préliminaire lors d'un examen médical, dans le but de détecter une hypothyroïdie. Elle est le plus souvent établie par le médecin traitant et en collaboration avec des médecins spécialistes (endocrinologue, radiologue...).

Le médecin effectue un examen clinique complet. Dans certaines formes d'hypothyroïdie, le médecin traitant peut palper une grosseur à la face antérieure du cou et déceler un goitre thyroïdien. Une analyse sanguine est néanmoins indispensable pour poser le diagnostic d'hypothyroïdie (9).

##### I.3.5.1.2. Dosage sanguin

Les signes cliniques de l'hypothyroïdie sont peu sensibles et peu spécifiques, son diagnostic est donc fondé sur le dosage des hormones thyroïdiennes et surtout de la TSH. Classiquement, l'intervalle de référence de la TSH est de 0,3 à 4,0 mU/l pour les dosages immunométriques, mais les 95<sup>es</sup> 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, se situent entre 0,4 et 2,5 mU/L.

L'hypothyroïdie est dite **subclinique** (ou infraclinique, ou fruste, ou asymptomatique, ou occulte) lorsque les signes sont minimes ou absents, avec une TSH augmentée (supérieure à 4,0 mU/l) confirmée par un deuxième dosage à 1 mois, et une T<sub>4</sub> libre normale.

L'hypothyroïdie est dite **clinique** (ou patente, ou avérée) lorsque les signes cliniques sont francs :

- dans l'hypothyroïdie primaire, il n'y a plus de rétro-inhibition de l'hypophyse intacte, et la TSH sérique est toujours élevée, alors que la T<sub>4</sub> sérique libre est basse ;
- dans l'hypothyroïdie secondaire, la T<sub>4</sub> libre et la TSH sérique sont basses (parfois la TSH est normale, mais avec une bio activité diminuée).

Un dosage des anticorps antithyroïdiens anti-thyroperoxydases (anti-TPO) peut être envisagé pour confirmer un diagnostic d'hypothyroïdie primaire à caractère auto-immun. La positivité des anti-TPO est également associée à un risque plus élevé d'évolution d'une hypothyroïdie frustre vers une hypothyroïdie avérée (10).

#### **I.3.5.1.3. Examens complémentaires**

Des examens complémentaires peuvent être mis en œuvre afin de déterminer le type d'hypothyroïdie présenté par le patient :

- L'échographie thyroïdienne décrit la thyroïde dont l'aspect varie selon la cause de l'hypothyroïdie : augmentation de volume de la glande ou atrophie, présence de nodules ;
- Des tests biologiques peuvent être utiles, permettant d'évaluer son retentissement sur le fonctionnement de l'organisme (bilan métabolique, recherche d'une anémie par prise de sang...) ;
- Une IRM cérébrale est parfois utile si une cause hypophysaire (adénome) est suspectée ;
- D'autres examens évaluant le retentissement de l'hypothyroïdie sur les organes (électrocardiogramme, dosage ...) sont parfois nécessaires (9) ;

#### **I.3.5.2. Prise en charge**

##### **I.3.5.2.1. Recommandations**

Si le dosage sanguin du patient présente une TSH inférieure à 10 mU/l sans anticorps anti-TPO, un second contrôle de la TSH sera réalisé à 6 mois puis une fois par an en cas de normalisation.

Si le dosage sanguin du patient présente une TSH entre 4 et 10 mU/l et des anticorps anti-TPO abondants, le diagnostic est très évocateur d'une hypothyroïdie frustre et doit être pris en charge très rapidement pour éviter un retentissement cardiovasculaire. Un traitement hormonal consistant en une supplémentation en hormones thyroïdiennes doit être mis en place.

Si le dosage sanguin du patient présente une TSH supérieure à 10 mU/l, l'hypothyroïdie est avérée, il est donc nécessaire de mettre en place une supplémentation en hormones thyroïdiennes (11).

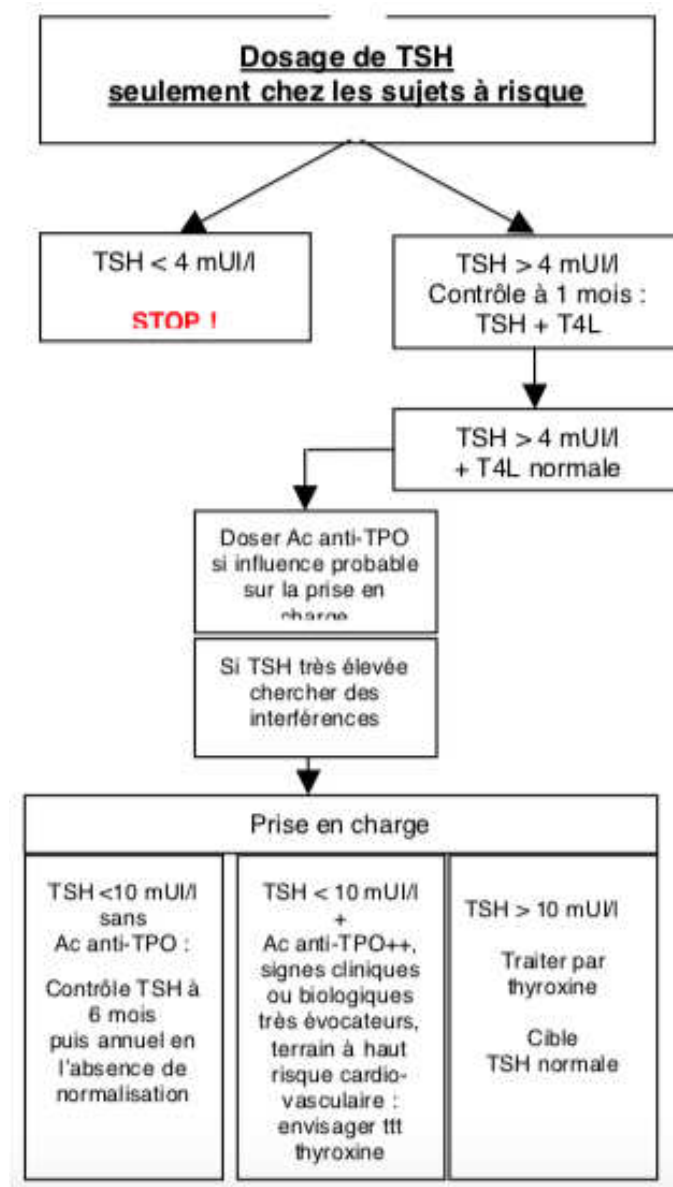


Figure 4 : Schéma de prise en charge de l'hypothyroïdie (11)

### I.3.5.2.2. Hormones thyroïdiennes de synthèse

Il existe deux types de molécules permettant la supplémentation d'un patient en hormones thyroïdiennes dans le cadre d'une hypothyroïdie :

- **Lévothyroxine sodique**

La lévothyroxine sodique est une substance synthétique identique à la T<sub>4</sub> endogène. C'est une hormone thyroïdienne qui est définie chimiquement sous sa forme naturelle L (Lévogyre) plus active que la forme D (Dextrogyre).

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

## **Posologie**

Le dosage de la lévothyroxine est à manipuler avec beaucoup de précision car c'est un médicament ayant une marge thérapeutique étroite : la différence entre la dose toxique et la dose thérapeutique est faible.

Chez l'adulte, en général, la posologie devra être établie en débutant par exemple, à 25 ou 50 µg par jour de lévothyroxine, la dose quotidienne sera ensuite augmentée progressivement par paliers de 12 à 50 µg toutes les 2 à 4 semaines.

L'hormonothérapie substitutive requiert, en général, en moyenne 100 à 150 µg en une seule prise journalière. Selon les résultats de la TSH, il faut adapter la posologie, après 6 à 8 semaines de posologie constante.

La surveillance des patients sera orientée sur la clinique avec recherche de signe de surdosage (nervosité, tachycardie, insomnie) ainsi que des tests biologiques.

A l'équilibre, si l'état clinique est stable, un dosage 1 à 2 fois par an est suffisant.

## **Effets indésirables**

La lévothyroxine peut être responsable d'effets indésirables : elle peut provoquer une aggravation de toute cardiopathie préexistante (insuffisance cardiaque, angor, troubles du rythme), mais aussi des signes d'hyperthyroïdie tels que tachycardie, tremblements, troubles du rythme cardiaque, insomnie, excitabilité, élévation de la température, sueurs, amaigrissement rapide, diarrhée.

Des cas d'hypersensibilité peuvent survenir.

Les signes et les symptômes les plus fréquents sont : urticaire, prurit, angio-œdème, dyspnée, érythème.

## **Surdosage**

La lévothyroxine entraîne essentiellement une augmentation de la consommation tissulaire d'oxygène, du métabolisme de base, et du rythme cardiaque. En cas de surdosage, des intoxications aiguës peuvent survenir et sont en général d'une gravité modérée en l'absence d'antécédents cardiaques. Dans les cas symptomatiques, les effets cliniques peuvent survenir en quelques heures ou être retardés en quelques jours en cas de prise unique et peuvent comporter un ou plusieurs signes de thyrotoxicose.

En cas de prises répétées de doses supra-thérapeutiques, les cas les plus sévères définissent également un état de thyrotoxicose. Ces derniers se manifestent par :

- des troubles digestifs : vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, appétit augmenté, amaigrissement.

- des troubles cardiovasculaires : tachycardie, arythmie par fibrillation auriculaire ou extrasystoles, hypertension, douleurs thoraciques, angor, insuffisance cardiaque congestive, collapsus cardiogénique.
- des troubles généraux : fièvre, rougeur de la peau, sueurs.
- des troubles neurologiques : irritabilité, insomnie, céphalées, agitation, confusion, mydriase, convulsions chez des patients prédisposés, troubles de la conscience, coma, accès de psychose aiguë.

### **Propriétés pharmacocinétiques**

Sa demi-vie plasmatique est de 6 à 7 jours, ce qui explique l'absence de symptômes d'hypothyroïdie en cas d'oubli du médicament pendant quelques jours.

Lors d'une administration par voie orale, l'absorption digestive est d'environ 80% mais peut diminuer en cas de prise concomitante de nourriture, c'est pour cela qu'il doit être pris le matin à jeun, trente minutes avant le petit déjeuner.

La lévothyroxine est dégradée de la même façon que l'hormone endogène. Il se produit une désiodation et une transformation en triiodothyronine puis en diiodothyronine et monoiodothyronine. Une glycuconjugaison et sulfoconjugaison (essentiellement hépatiques) interviennent à diverses étapes.

Les métabolites sont excrétés par la bile, les fèces ou par voie rénale (12).

- **Liothyronine sodique**

La liothyronine est une substance synthétique identique à la L-T<sub>3</sub> endogène. Elle possède une action biologique rapide et intense qui peut être utile dans certaines circonstances. Cependant elle expose à un risque potentiel de surdosage et à une moins bonne stabilité des taux plasmatiques. Elle a pour seule indication les situations exceptionnelles pour lesquelles une correction plus rapide et transitoire de l'hypothyroïdie est indispensable.

La liothyronine ne doit pas être utilisée seule en traitement substitutif à long terme en raison de sa demi-vie courte et des grands pics sériques de T<sub>3</sub> qu'elle engendre. L'administration de quantités standard (25 à 37,5 µg deux fois par jour) permet une augmentation rapide de la T<sub>3</sub> sérique entre 300 et 1000 ng/dL (4,62 à 15,4 nmol/L) en 4h en raison de son absorption quasi-complète ; ces concentrations reviennent à la normale en 24h. En outre, les patients recevant de la liothyronine sont en hyperthyroïdie biologique pendant plusieurs heures par jour, ce qui peut augmenter les risques cardiaques (6).

### **I.3.6. Traitements disponibles avant le changement de la crise sanitaire du Levothyrox®**

#### **I.3.6.1. Levothyrox® (AF) Ancienne Formule**

Le Levothyrox® étant un médicament ancien, son accès au marché s'est naturellement effectué par le biais d'une procédure nationale : la procédure centralisée (2005) et décentralisée (1998) n'étaient pas encore mises en place. La première AMM date du 02/06/1980 pour le Levothyrox® 50 µg. Le Levothyrox® est ensuite décliné en plusieurs dosages : 25 µg, 75 µg, 100 µg, 125 µg, 150 µg, 175 µg et 200 µg. Le titulaire de ces AMM est MERCK SANTE.

Excipients : amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, lactose monohydraté. Le Levothyrox® est commercialisé sous forme de comprimé sécable en deux demi-doses égales.

En France, plus de 2,5 millions de patients sont traités par la lévothyroxine, dont la grande majorité sous Levothyrox®.

#### **I.3.6.2. Génériques du Levothyrox®**

Jusqu'en 2009, le Levothyrox® a l'exclusivité pour le traitement de l'hypothyroïdie ; l'arrivée des génériques marque la fin de ce monopole. Ainsi, les laboratoires BIOGARAN et RATIOPHARM ont obtenu respectivement le 30 mars 2009 et le 19 octobre 2009 des AMM en vue de leur inscription sur le répertoire des génériques du Levothyrox®.

Cependant, des études de pharmacovigilance ont été menées concernant le risque engendré par la substitution du Levothyrox® : il a été observé un nombre significatif de notifications de perturbation de l'équilibre thyroïdien après une substitution du princeps Levothyrox® par un générique.

En 2013, RATIOPHARM déclare l'arrêt de commercialisation pour ses spécialités génériques, suivi en 2016 par l'arrêt de commercialisation des spécialités génériques du laboratoire BIOGARAN. En effet, il s'agit d'une spécialité à marge thérapeutique étroite et non substituable par les pharmaciens ; la part de marché occupée par les génériques était alors minimale, ce qui a entraîné leur arrêt.

#### **I.3.6.3. L-THYROXINE SERB® 150 microgrammes/ml, solution buvable en gouttes**

Cette spécialité contient 150 µg de lévothyroxine sodique et se présente sous forme de gouttes buvables. L'AMM a été obtenue le 08/02/1982 (procédure nationale). Elle est commercialisée sous forme de flacons compte-gouttes de 15 mL depuis le 11/02/2008 par le laboratoire SERB.

Excipients : Alcool éthylique à 95 pour cent v/v, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, propylène glycol.

La HAS a attribué un SMR important pour les deux indications revendiquées :

- Hypothyroïdies d'origine haute ou basse, qu'elles soient complètes ou incomplètes ;
- Toutes les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où l'on désire freiner la TSH.

Cette forme galénique est particulièrement adaptée à l'usage pédiatrique ainsi que pour les patients présentant des troubles de la déglutition (13).

#### **I.3.6.4. L-THYROXINE SERB® injectable**

Cette spécialité est commercialisée sous forme d'ampoule de 1 mL contenant 0,2 mg de lévothyroxine sodique. Cette forme galénique est destinée à la voie injectable réservée à l'usage hospitalier et chez les patients dans l'incapacité de déglutir.

La spécialité est indiquée dans l'hypothyroïdie et préconisée dans l'indication du coma myxœdémateux. L'AMM a été obtenue le 08/02/1982 (procédure nationale) et est actuellement commercialisée depuis le 03/12/2007 par le laboratoire SERB.

Excipients : Hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectable.

#### **I.3.6.5. EUTHYRAL®**

EUTHYRAL® est l'unique médicament disponible qui contient de la lévothyroxine sodique (L-T<sub>4</sub>) et de la liothyronine (T<sub>3</sub>). L'AMM a été obtenue le 18/11/1997 (procédure nationale). Il est commercialisé par boîte de 50 comprimés sécables depuis le 10/07/2006 et est disponible en un seul dosage : 100 µg de lévothyroxine sodique et 20 µg de liothyronine. MERCK SANTE est l'actuel titulaire d'AMM.

Excipients : Lactose monohydraté, gélatine, croscarmellose sodique, amidon de maïs, stéarate de magnésium.

Il est indiqué dans le traitement des hypothyroïdies centrales ou périphériques et dans les cas, associés ou non à une hypothyroïdie, où l'on souhaite freiner la TSH, à l'exclusion des cancers différenciés de la thyroïde. Cependant, EUTHYRAL® possède un SMR faible car le rapport efficacité/sécurité est modeste, il est donc utilisé en seconde intention chez les patients non équilibrés par la lévothyroxine seule. En effet, son dosage unique ne permet pas de trouver avec précision la dose efficace (14).

#### **I.3.6.6. CYNOMEL®**

CYNOMEL® est un médicament qui contient de la liothyronine (T<sub>3</sub>) de synthèse. L'AMM a été obtenue le 16/12/1997 (procédure nationale). Il est commercialisé par

boîte de 3 plaquettes PVC aluminium de 10 comprimés sécables et est disponible en un seul dosage : 0,025 mg. SANOFI AVENTIS FRANCE est l'actuel titulaire d'AMM.

Excipients : Sulfate de calcium dihydraté, gélatine, saccharose, amidon de blé, acide stéarique, talc.

La HAS lui accorde un SMR important dans le « traitement substitutif des hypothyroïdies dans le cas où un effet rapide ou transitoire est souhaité » et le « traitement d'appoint dans le traitement des résistances périphériques aux hormones thyroïdiennes ».

Il est également indiqué dans le traitement d'appoint pour le freinage de la sécrétion de TSH dans certains cancers TSH dépendants, certains goitres simples et nodules, pour lequel il dispose d'un SMR insuffisant car le rapport efficacité/effets indésirables du CYNOMEL dans cette indication est jugé non satisfaisant : en effet, compte tenu de sa courte durée d'action, la T<sub>3</sub> est un mauvais freinateur de la TSH et une TSH élevée pourrait engager le pronostic vital du patient ou le cas échéant, entraîner de graves complications. (15)

Pour conclure, le Levothyrox®, premier traitement d'hormonothérapie substitutive, domine ainsi largement le marché français depuis 1980 dans l'indication de l'hypothyroïdie. La plupart des patients voyaient leur TSH stabilisée grâce à ce médicament, néanmoins le Levothyrox® fut quand même l'objet d'une modification de formule à la demande de l'ANSM, pour des raisons que je détaillerai dans la seconde partie de mon analyse.



## II. Changement de formule du Levothyrox®

Dans ce second chapitre, nous allons voir que les problèmes de substitution Princeps-Génériques seront à l'origine du changement de formule du Levothyrox®. Je détaillerai aussi les caractéristiques du lactose finalement remplacé par du mannitol et de l'acide citrique dans la composition du Levothyrox® nouvelle formule. Ensuite, je parlerai de la gestion du changement de formule par les autorités, et malgré les différentes mesures mises en place, de l'augmentation exponentielle des déclarations de cas de Pharmacovigilance qui finira par engendrer une crise sanitaire.

### II.1. Problèmes de substitution Génériques-Princeps

#### II.1.1 Variabilité de la teneur en principe actif à la libération

Peu de temps après que le brevet du Levothyrox® soit tombé dans le domaine public, les génériques font leur apparition sur le marché : Lévothyroxine BIOGARAN et Lévothyroxine RATIOPHARM obtiennent leur AMM en 2009. Or, peu de temps après leur mise sur le marché, nous observons un nombre significatif de notifications de perturbation de l'équilibre thyroïdien après une substitution du Levothyrox® par une spécialité générique à base de lévothyroxine.

Une enquête officielle de pharmacovigilance fut ouverte le 20 septembre 2010. Cette enquête avait pour but d'évaluer le risque de déséquilibre thyroïdien lié à la substitution entre deux spécialités à base de lévothyroxine (spécialités concernées : Levothyrox®, Lévothyroxine BIOGARAN et Lévothyroxine RATIOPHARM).

Les résultats de cette enquête font état d'un volume de notifications de cas de déséquilibres thyroïdiens beaucoup plus important pour le passage Princeps-Générique que celui du passage Générique-Princeps. Les cas notifiés sont, pour la plupart des déséquilibres thyroïdiens, de type hypothyroïdies (16).

Ce résultat s'explique probablement par les spécifications revendiquées dans les dossiers d'AMM respectifs du Levothyrox® et de ses génériques :

	Levothyrox®	Génériques Lévothyroxine BIOGARAN / RATIOPHARM
Teneur en principe actif dosé à la libération du lot	100-110% du dosage cible	95-105% du dosage cible

#### II.1.2. Manque de stabilité dans le temps

Les fluctuations de la teneur en lévothyroxine au sein d'une même spécialité sont connues depuis des décennies. Ainsi, en 2006, la Food and Drug Administration (FDA) a constaté que, pour une même spécialité, selon les lots et le délai écoulé depuis leur fabrication, la teneur en lévothyroxine variait d'environ +5% à -13% par

rapport au dosage théorique, alors même que la date de péremption n'était pas atteinte. Une diminution de 10% de la teneur en lévothyroxine de comprimés dosés à 150 µg correspond à une baisse de 15 µg des doses quotidiennes. Dans ces conditions, un patient qui passerait par exemple de comprimés dosés à 150 µg mais en contenant en réalité 132 µg (-12%), à des comprimés dosés à 150 µg mais en contenant en réalité 156 µg (+4%), croirait prendre une quantité stable de lévothyroxine, alors qu'en réalité l'apport aurait augmenté de 24 µg par comprimé. Ces différences pourraient ainsi expliquer la survenue de certains cas de déséquilibre thyroïdien (17).

Les spécifications revendiquées dans les dossiers d'AMM respectifs du Levothyrox® et de ses génériques sont les suivantes :

	Levothyrox®	Génériques Lévothyroxine BIOGARAN / RATIOPHARM
Stabilité de la teneur en principe actif dans le temps à péremption du produit	90-110% du dosage théorique	90-105% du dosage théorique

### II.1.3. Perte de marché pour les génériques

La lévothyroxine est une spécialité à marge thérapeutique étroite. Or, le Levothyrox® possédait un groupe générique inscrit au répertoire des génériques composé de la Lévothyroxine BIOGARAN et la Lévothyroxine RATIOPHARM. Le pharmacien était donc dans l'obligation de substitution du Levothyrox® par un médicament générique sauf mention contraire.

Or, le pic de signalements en mars 2010 de cas de déséquilibres thyroïdiens lors d'une substitution vers les génériques, fit considérablement décroître le taux de substitution entre le Levothyrox® et ses génériques. Le princeps reste majoritairement prescrit et les médecins ont largement apposé la mention "non substituable" sur les ordonnances des patients.

Les tentatives de commercialisation de génériques dans les années 2009 et 2010 n'ont donc pas été concluantes. Les laboratoires génériqueurs, faute de marchés, se sont donc progressivement retirés (RATIOPHARM en 2013 et BIOGARAN en 2016), ce qui a conduit à une position de monopole du Levothyrox® (18).

Tous ces éléments ont permis de mettre en évidence un défaut de teneur en principe actif entre les différentes spécialités présentes sur le marché, mais aussi des teneurs de principe actif non stables dans le temps au sein d'un même comprimé. Cela a été jugé non acceptable pour l'ANSM qui a décidé de mettre en place des actions correctives.

## II.2. Changement de formule du Levothyrox®

En 2012, l'ANSM considère essentiel que les spécifications de teneur soient resserrées et harmonisées entre princeps et génériques à 95.0 – 105.0% de la teneur théorique pendant toute la durée de commercialisation des produits à base de lévothyroxine. Ce maintien des spécifications de teneur à 95.0 – 105.0% est nécessaire même s'il doit entraîner une réduction de la durée de conservation.

Afin de garantir une stabilité plus importante de la teneur en substance active tout le long de la durée de conservation du médicament, le laboratoire Merck a réalisé, à la demande de l'ANSM, une modification de la formule Levothyrox®.

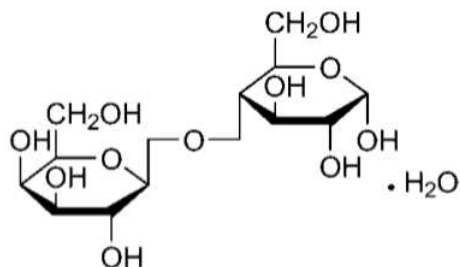
### II. 2.1. Changement excipients

Pour satisfaire cette demande, le laboratoire a investi 32 millions d'euros en 5 ans. Suite aux recherches menées afin d'améliorer la qualité du médicament, le laboratoire a remplacé le lactose (excipient) par du mannitol et de l'acide citrique. Les autres excipients de l'ancienne formule restent inchangés, à savoir : amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium (19).

#### II. 2.1.1. Lactose

##### II. 2.1.1.1. Généralités

Le lactose est un disaccharide présent dans le lait des mammifères (y compris les humains) de formule brute  $C_{12}H_{22}O_{11}$  et d'un poids moléculaire de 342 g/mol.



Le lactose se présente sous forme de poudre cristalline blanche sans odeur avec un faible goût sucré.

Au niveau de l'organisme, le lactose est dégradé au niveau de l'intestin grêle grâce à une lactase sécrétée par les entérocytes, qui l'hydrolyse en glucose et en galactose. Au cours de la digestion, le lactose peut être aussi métabolisé par le microbiote, essentiellement dans le gros intestin (20).

##### II. 2.1.1.2. Utilisations

L'utilisation du lactose dans l'industrie agroalimentaire est omniprésente dans les produits laitiers, fromages frais, crèmes, glaces et plats préparés soit sous forme naturelle ou sous forme de poudre de petit lait déshydraté.

Dans l'industrie pharmaceutique, il est largement utilisé comme diluant et liant de remplissage dans les formulations orales de gélules et de comprimés. Le lactose intervient également de façon plus limitée dans les produits lyophilisés, les préparations alimentaires pour nourrissons et en tant que diluant dans les inhalations de poudre sèche (21).

#### **II. 2.1.1.3. Risques**

Le lactose est considéré comme un excipient à effet notoire, c'est-à-dire qu'il est susceptible de provoquer des effets indésirables chez certains patients, et nécessite certaines précautions d'emploi (22).

La dose de lactose pharmacologique dépasse rarement 2 g par jour mais elle peut être plus élevée, supérieure à 5 g par jour, et être responsable de symptômes digestifs chez les patients diagnostiqués « intolérants au lactose ». L'utilisation d'un médicament contenant du lactose est déconseillée chez les personnes souffrant d'un déficit en lactase mais aussi en cas d'intolérance au galactose ou de malabsorption du glucose ou galactose.

Différents facteurs sont à l'origine de la carence en lactase : il peut s'agir soit d'une carence congénitale en lactase chez les nourrissons (maladie autosomique récessive très rare), soit d'une intolérance primaire au lactose ou déficience en lactase chez l'adulte (maladie autosomique récessive courante résultant d'une modification de l'expression du gène de la lactase régulée par le développement), ou soit d'une déficience secondaire en lactase (état transitoire résultant de dommages intestinaux secondaires à plusieurs maladies telles que les infections, allergies alimentaires, maladie coéliqua, maladie de Crohn etc.). (23)

#### **II. 2.1.1.4. Excipient dans le Levothyrox®**

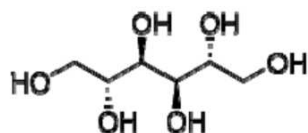
Le lactose, utilisé comme diluant n'est pas stable dans le temps. Son altération progressive entraîne une dégradation du principe actif, provoquant une baisse de la quantité totale de principe actif par unité de prise. Or, le Levothyrox® étant un médicament à marge thérapeutique étroite, une fluctuation de la quantité de principe actif administré peut produire des déséquilibres thyroïdiens.

L'objet du changement de formule est donc de remplacer le lactose par un autre excipient plus stable dans le temps afin de réduire la dégradation de la lévothyroxine (24).

## II. 2.1.2. Mannitol

### II. 2.1.2.1. Généralités

Le mannitol est un polyol (« sucre-alcool ») de formule brute  $C_6H_{14}O_6$  et d'un poids moléculaire de 182 g/mol.



Le mannitol est aussi appelé :

- E421 (dénomination additif alimentaire)
- 1, 2, 3, 4, 5,6-hexanehexol Hexane-1,2,3,4,5,6-hexol.

Le mannitol est un solide cristallin de couleur blanche, inodore, au goût sucré. Le D-mannitol est largement répandu dans la nature dans les plantes, les champignons, les algues et chez certaines bactéries.

Au niveau de l'organisme, le D-mannitol a un taux d'absorption faible au niveau tractus intestinal. Ainsi, son absorption après administration orale ne correspondrait qu'à 7% de la dose administrée. Il est ensuite déshydrogéné en fructose puis métabolisé selon le cycle de la glycolyse.

### II. 2.1.2.2. Utilisations

Le mannitol est communément utilisé dans les formulations pharmaceutiques et les produits alimentaires. Cette substance est utilisée comme édulcorant naturel, agent de cohésion et excipient.

Dans les préparations pharmaceutiques, il est principalement utilisé comme diluant dans des formulations de comprimés ou dans des formes orales à dispersion rapide. Il a également été utilisé comme plastifiant dans des capsules de gélatine molle, en tant que composant des formulations de comprimés à libération prolongée, et en tant que support dans des inhalateurs de poudre sèche.

Après extraction des données de la base de données publique des médicaments, le mannitol est présent en tant qu'excipient dans près de 500 spécialités pharmaceutiques commercialisées ayant obtenues une AMM en France. Les teneurs en mannitol par unité dans les spécialités pharmaceutiques indiquées pouvant atteindre 3500 mg en tant qu'excipient.

Il est également utilisé en tant que substance active dans des spécialités pharmaceutiques comme dans le Mannitol 10 % MACO PHARMA, solution pour perfusion, pour son pouvoir osmotique.

### II. 2.1.2.3. Apports quotidiens

Jusqu'en 1986, le Comité mixte FAO/OMS a fixé une DJA (dose journalière acceptable) de 50 mg/kg ce qui correspond à une consommation acceptable quotidienne de 2,5 g pour un adulte de 50 kg.

Depuis 1986, aucune DJA n'a été spécifiée par l'OMS. Le mannitol est donc considéré comme une substance dont les données des études toxicologiques, biochimiques et cliniques réalisées permettent de conclure que sa consommation dans un aliment ou un médicament ne présente pas de danger pour la santé.

### II. 2.1.2.4. Risques

En tant qu'excipient, le mannitol est inscrit sur la liste des EEN (excipient à effet notoire) qui est répertoriée sur le site de l'ANSM. Si la quantité de mannitol est supérieure à 1 g/prise ou 3 g/24 heures par voie orale, une information doit figurer sur la notice et l'étiquetage. A doses excessives (en moyenne plus de 10 g par jour), le mannitol peut avoir un effet laxatif.

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

### II. 2.1.2.5. Excipient dans le Levothyrox®

La quantité de mannitol utilisée dans les comprimés est plus de 20 fois inférieure à la DJA autrefois fixée par l'OMS, elle n'est pas de nature à entraîner une toxicité pour le patient.

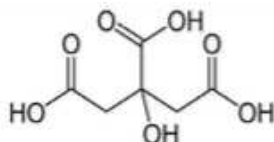
De plus, il est à noter que la faible absorption (environ 7%) du mannitol par l'organisme engendrera un passage systémique faible de la dose ingérée et par conséquent une exposition plus faible en mannitol pour le patient.

De plus le mannitol, de par son caractère très peu hygroscopique, absorbe très peu l'humidité de l'air et subit moins d'altérations que le lactose.

## II. 2.1.3. Acide citrique

### II. 2.1.3.1. Généralités

L'acide citrique (acide faible) est un acide tricarboxylique  $\alpha$ -hydroxylé de formule brute  $C_6H_8O_7$  et de poids moléculaire 192 g/mol.



Cet acide est aussi appelé :

- E330 (dénomination additif alimentaire)
- Acide 2-hydroxy propane-1,2,3-tri carboxylique
- Acide 3-carboxy-3-hydroxypentanedioïque
- Acide hydroxy-2-propane 1-2-3 tricarboxylique

Sous sa forme anhydre, l'acide citrique est composé de cristaux incolores alors que sous sa forme monohydratée, les cristaux sont blancs.

### **II. 2.1.3.2. Utilisations**

L'acide citrique (anhydre ou monohydraté) est largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique et l'industrie agroalimentaire. Son utilisation principale est liée à sa capacité à ajuster le pH des solutions. L'acide citrique monohydraté est utilisé dans la préparation de granulés effervescents alors que l'acide citrique anhydre est communément utilisé dans la préparation de comprimés effervescents. Dans les produits alimentaires, l'acide citrique est utilisé comme exhausteur de goût et acidifiant dans les boissons gazeuses.

Quel que soit le secteur industriel, l'acide citrique est un agent acidifiant, un antioxydant, un agent tampon, un agent chélatant et un exhausteur de goût. Les diverses utilisations possibles en font donc une substance à laquelle nous sommes quotidiennement exposés.

Après extraction des données de la base de données publique des médicaments, l'acide citrique est présent en tant qu'excipient dans plus de 200 spécialités pharmaceutiques commercialisées ayant obtenues une AMM sur le territoire français. Les teneurs en acide citrique par unité dans les spécialités pharmaceutiques indiquées s'échelonnent entre 0.015 – 4300 mg.

### **II. 2.1.3.3. Apports quotidiens**

L'apport quotidien d'acide citrique provient de sources naturelles dans l'alimentation et les additifs alimentaires. Il a été estimé à environ 40 mg/kg chez les femmes et l'apport quotidien maximal atteint un taux de 500 mg/kg. Pour une femme de 50 kg, l'apport quotidien moyen est donc estimé à 2000 mg et à 25000 mg (soit 2-25 g) pour un apport quotidien maximal.

### **II. 2.1.3.4. Risques**

Dans l'industrie agroalimentaire, Aucune DJA (dose journalière acceptable) n'a été spécifiée pour l'acide citrique et ses sels communs par le Comité mixte FAO / OMS

d'experts en additifs alimentaires ni par l'agence européenne EFSA (European Food Safety Authority).

L'acide citrique est donc considéré comme un additif alimentaire sans restriction de la quantité utilisée dans les bonnes pratiques de fabrication. Toutefois, dans certains produits à destination des consommateurs européens, la teneur en E330 est limitée à 3000 mg/l pour les jus de fruits et 5000 mg/l pour les nectars de fruits, car la surexposition à long terme de l'acide citrique peut provoquer une dissolution de l'émail et une érosion des dents.

Concernant son usage dans l'industrie pharmaceutique, l'acide citrique est considéré comme un excipient « GRAS » (Generally Recognized As Safe : généralement reconnu comme sûr) par la FDA sans restriction quant à la quantité d'utilisation dans les bonnes pratiques de fabrication.

#### **II. 2.1.3.5. Excipient dans le Levothyrox®**

L'acide citrique joue un rôle de modificateur de pH acide. Il est utilisé en tant que conservateur pour limiter la dégradation de la lévothyroxine au cours du temps.

De plus, l'apport en acide citrique anhydre présent dans le Levothyrox® est plus de 2000 fois plus faible que l'apport quotidien moyen d'acide citrique provenant de sources naturelles dans l'alimentation et les additifs alimentaires.

Les quantités sont très faibles par rapport à d'autres médicaments, on considère qu'elles ne sont pas de nature à provoquer une toxicité pour le patient. A titre comparatif, le DAFALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable, en exposition maximum journalière contient 8098 fois plus d'acide citrique que le Levothyrox®.

Pour conclure, le mannitol et l'acide citrique utilisés en association ont été jugés plus stables que le lactose d'après les recherches du laboratoire Merck. Or, pour le prouver il est nécessaire d'apprécier l'interchangeabilité de l'ancienne et de la nouvelle formule au moyen de nouvelles études cliniques, dont l'étude de bioéquivalence que je détaillerai ci-dessous.

#### **II.2.2. Bioéquivalence**

Le changement de formule du Levothyrox®, incluant une modification du procédé de fabrication a été soumis auprès de l'ANSM au titre d'une variation de type II, comme défini dans le Règlement européen sur les variations. A ce titre, le dossier comportait notamment des données de stabilité, ainsi qu'un profil de dissolution. Pour valider cette modification, une étude de bioéquivalence a dû également être fournie (démonstration que les expositions entre deux produits avec un même principe actif, pris par la même voie et à la même dose, donnent la même exposition au principe actif) (25).



Le dossier déposé par Merck au niveau des autorités sanitaires comprend deux études de bioéquivalence qui comparent le Levothyrox® AF et NF, ayant fait l'objet d'une publication (Gottwald-Hostalek et al 2017). L'intégralité des rapports relatifs à ces études de bioéquivalence est accessible depuis le 15.09.2017 sur le site de l'ANSM.

### **II.2.2.1 Étude de bioéquivalence**

Étant donné que de petites variations de la concentration de lévothyroxine peuvent induire un déséquilibre hormonal, le passage entre deux formulations de thérapie hormonale substitutive peut entraîner un effet indésirable.

Conscientes de la question de la variabilité pharmacocinétique, les Autorités de Santé ont émis des directives successives pour le développement de médicaments contenant de la lévothyroxine. En 1997, la FDA (Food and Drug Administration) a exigé que chaque nouvelle formulation de lévothyroxine soit considérée comme un nouveau médicament, ce qui signifie que deux formulations ne sont pas interchangeables.

Quelques années plus tard, un projet de directive a établi un cadre pour les études de bioéquivalence et a ouvert la porte aux produits génériques de lévothyroxine avec une vigilance accrue d'interchangeabilité.

Cependant, plusieurs lacunes ont empêché les études de bioéquivalence d'être pleinement satisfaisantes, telles que la variabilité de la stabilité de la lévothyroxine tout au long de la durée de vie du médicament. Alors que les concentrations en lévothyroxine étaient auparavant tolérées entre 90% et 110% de l'allégation figurant sur l'étiquette, la FDA a resserré les spécifications à 95 – 105% en 2007, et cet intervalle a été adopté par l'ANSM en 2012. C'est cela qui a ainsi conduit à la modification de la formulation du Levothyrox®.

La biodisponibilité est mesurée par l'intermédiaire de deux facteurs : l'aire sous la courbe AUC (Area Under Curve : Aire sous la Courbe) et la concentration de lévothyroxine maximale ( $C_{max}$ ). Dans la plupart des cas, une formulation d'essai est considérée comme bioéquivalente à une formulation de référence si l'intervalle de confiance (IC) à 90% du rapport de la moyenne géométrique de l'AUC et de  $C_{max}$  entre les deux formulations est contenu dans l'intervalle d'acceptation 80 – 125%. Cependant, pour les médicaments ayant un index thérapeutique étroit comme la lévothyroxine, cet intervalle a été resserré à 90 – 111% (26).

La première étude de bioéquivalence a été réalisée en 2014, c'est une étude en ouvert, randomisée, en cross-over 2 périodes, 2 séquences, chez le volontaire sain à jeun recevant une dose unique de 600 µg (200µg x 3) de Levothyrox® AF versus Levothyrox® NF. Une période de wash-out de 35 à 38 jours a été réalisée entre les deux administrations, nécessaire à l'élimination du médicament dans la circulation.

La dose administrée est volontairement supérieure à la dose thérapeutique, car la  $T_4$  est sécrétée en continu chez les sujets sains et euthyroïdes, et ne peut être distinguée de la lévothyroxine exogène. Afin de réduire l'influence de l'hormone endogène, il est donc recommandé de tester des doses plusieurs fois supérieures à la dose thérapeutique et d'ajuster le calcul des paramètres pharmacocinétiques de sorte qu'il ne se réfère qu'aux concentrations supplémentaires fournies par le traitement, selon les recommandations publiées par le CHMP (Committee for Medicinal Product for Human use).

216 volontaires sains ont été inclus (108 par séquence) et 204 ont terminé l'étude.

Chaque patient a reçu 19 prélèvements sanguins par formulation (donc 38 au total) commençant une demi-heure avant l'administration du médicament et finissant 72 heures après. Chaque prélèvement permettait de mesurer le niveau de lévothyroxine dans le sang en ng/mL ( $T_3$  et  $T_4$ ) (27).

La biodisponibilité a été mesurée durant l'intervalle  $T_0$ - $T_{72}$ .

D'après les résultats publiés dans le résumé de Gottwald-Hostalek et al 2017, le rapport des moyennes géométriques des  $AUC_{T_0-T_{72}}$  ajustée est de 99,3% (intervalle de confiance IC à 90% : 95,6 – 103,2) et la  $C_{max}$  ajustée est de 101,7% (intervalle de confiance IC à 90% : 98,8 – 104,6). L'intervalle devant être compris entre 90 – 111%, ce résultat est ainsi parfaitement conforme aux exigences de bioéquivalence entre AF et NF (28).

#### **II.2.2.2. Étude de proportionnalité**

La deuxième étude a également été réalisée en 2014. C'est une étude de proportionnalité entre les différents dosages de Levothyrox® NF. Cette étude va permettre de vérifier qu'une même dose unique de médicament (600 µg) délivre bien la même quantité de lévothyroxine, qu'elle soit administrée sous forme de 12 comprimés de 50 µg, sous forme de 6 comprimés de 100 µg que sous forme de 3 comprimés de 200 µg.

Cette étude se déroule en ouvert, randomisée, en cross-over 3 périodes, 6 séquences, chez le volontaire sain à jeun recevant une dose unique de 600 µg sous la forme de 50µg\*12, 100µg\*6 et 200µg\*3. Périodes de wash-out de 35 à 38 jours, suivi entre 14 et 18 jours après la prise.

Mesure de l'AUC de  $T_0$  à 72 heures, et de  $T_3$  et  $T_4$  ( $C_{max}$ , AUC et  $T_{max}$ ). 42 sujets ont été inclus dans l'étude et 37 ont terminé l'étude.

D'après le résumé de Gottwald-Hostalek et al 2017, les comparaisons par paires vont de 99,3 % à 104,8 %, et tous les intervalles de confiance à 95 % se situent dans la

plage prédéfinie de l'IC (0,8 – 1,25) : les trois dosages sont donc proportionnels à la forme de dosage.

Il a ainsi été mis en évidence que les nouveaux excipients ne modifient ni la quantité de substance active qui passe dans le sang, ni la vitesse à laquelle elle atteint l'organe cible. Cette bioéquivalence est la garantie d'une efficacité et d'une sécurité identiques à celles de l'ancienne formule.

Ces études de bioéquivalence jugées recevables, le changement de formule a pu ainsi être mis en œuvre par le laboratoire Merck. Les autorités furent en charge de la communication du changement auprès des patients et des professionnels de santé.

### **II.3. Gestion du changement par les autorités de santé**

#### **II.3.1. Dépôt de dossier de variation d'AMM**

La demande de modification de la formule du Levothyrox®, comme tous les types de modifications de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, a été évaluée par l'ANSM sur le plan du maintien de sa qualité, de son efficacité ou de sa sécurité.

#### **II.3.2. Avis favorable de la HAS**

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités et sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux a été soumise à la HAS pour les spécialités Levothyrox® comprimé sécable, destinées à remplacer à terme les présentations disponibles jusqu'à mars 2017.

La Commission de la Transparence de la HAS a souligné dans son avis du 22 mars 2017 que la nouvelle formule se caractérisait notamment par la suppression d'un excipient à effet notoire, le lactose. La commission a considéré que le Service Médical Rendu par ces nouvelles présentations de Levothyrox® était important dans les indications de l'AMM, sans que ces présentations n'apportent une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V). La Commission a rendu un avis favorable à un remboursement à 65% et a souhaité la mise à disposition de conditionnements en boîtes de 90 comprimés pour les dosages de 75 à 200 microgrammes de Levothyrox®, plus adaptés à la chronicité du traitement (29).

#### **II.3.3. Commercialisation de la nouvelle formule**

La commercialisation de la nouvelle formule du Levothyrox® NF était prévue pour la fin du mois de mars 2017. Elle était plus stable avec un écart admissible de concentration de +/- 5% (contre +/- 10% avant). Aucun changement lié à la modification de formule n'était attendu pour les patients en termes d'efficacité ou de tolérance du médicament. En effet, des études de bioéquivalence entre l'ancienne et

la nouvelle formule ont été menées selon les recommandations internationales et n'ont démontré aucun changement en termes d'efficacité et de tolérance.

#### **II.3.4. Lettre aux professionnels de santé**

L'arrivée de cette nouvelle formulation est donc notifiée dès le 27 Février 2017 par le laboratoire sous l'autorité de l'ANSM aux professionnels de santé par une lettre qui précise notamment la nécessité d'un suivi particulier pour les patients dits "à risque" lors de la période de transition. Ces patients jugés "à risque" sont :

- Les patients qui reçoivent un traitement pour le cancer de la thyroïde mais qui présentent également une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque ou coronarienne et/ou des troubles du rythme) ;
- Les femmes enceintes ;
- Les enfants ;
- Les personnes âgées.
- Les patients pour lesquelles l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à atteindre.

En effet, les hormones thyroïdiennes intervenant dans le fonctionnement de nombreux organes (température corporelle, cœur, système nerveux, tube digestif, appareil génital, etc.) et la lévothyroxine étant une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite, il a été recommandé par l'ANSM, par mesure de précaution face à tout changement, de réaliser pour certains patients un dosage de la TSH dans les six à huit semaines après le début de la prise de la nouvelle formule (30).

#### **II.3.5. Point d'information sur le changement de formule et de couleur des boîtes**

Le 2 Mars 2017, l'ANSM publie un point d'information sur son site internet à destination des médecins, pharmaciens et patients afin de sensibiliser sur le changement de la couleur des boîtes et des blisters, dans le but de les harmoniser à l'échelle mondiale (31).



*Figure 5 : Comparaison des boîtes avant et après changement de couleur (32)*

#### **II.4. Augmentation exponentielle des déclarations de cas de Pharmacovigilance**

Pour accompagner la mise à disposition du Levothyrox® nouvelle formule (NF), l'ANSM a adressé au titulaire d'AMM un courrier électronique de mise en enquête le 1<sup>er</sup> Mars 2017. L'objectif de cette enquête était d'évaluer le profil de tolérance lié au changement de formule entre Levothyrox® AF et NF, notamment les potentielles perturbations de l'équilibre thyroïdien et le risque d'erreurs médicamenteuses.

En parallèle, en mars 2017, le Ministère de la Santé met en place sur internet un portail de signalement des événements sanitaires indésirables, ouvert aussi bien aux patients qu'aux professionnels de santé destiné à simplifier les démarches de signalement dans le cadre de la loi de modernisation du système de santé. Il est disponible à l'adresse suivante : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

Des alertes ont été déposées sur ce nouveau portail dès la mise en service de la nouvelle formule. Les principaux effets déclarés étaient la fatigue, les maux de tête, l'insomnie, les vertiges, des douleurs articulaires et musculaires ainsi que la chute de cheveux. Ces effets étaient déjà rapportés avec Levothyrox® AF mais leur fréquence de notification est en revanche augmentée.

En effet, les signalements surviennent de manière exponentielle auprès du laboratoire MERCK ainsi que sur le portail de signalement.

Ainsi, sur la période du 27/03/2017 au 10/09/2017, un total de 4478 cas (totalisant 15 153 EI) a été déclaré au laboratoire MERCK.

Sur la période du 27/03/2017 au 15/09/2017, le nombre de signalements reçus par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) était de 14 633.

Ils sont déclarés en masse par les patients sur le portail du ministère de la santé à partir d'août 2017, ce qui a provoqué un dépassement des capacités de gestion et de saisie des cas dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) par les CRPV.

La priorité a été donnée aux cas graves et aux cas les plus documentés dans un premier temps. Ce phénomène a, par la suite, conduit à élargir l'objectif initial de l'étude et à analyser l'ensemble des effets indésirables rapportés (33).

### **II.5 Genèse d'une crise sanitaire**

Quelques mois plus tard, de nombreux patients se plaignent de la survenue d'effets indésirables liés, selon eux, au changement de formule du Levothyrox®. Même si la couleur des boîtes avait été modifiée, de nombreux patients affirment ne pas être au courant de ce changement.

De plus, le retrait progressif des spécialités génériques a conduit à une position de quasi-monopole du Levothyrox® NF sur le marché français : la seule autre spécialité disponible équivalente par voie orale est la L-THYROXINE SERB® 150 microgrammes/ml, solution buvable en gouttes, habituellement réservée à l'usage pédiatrique ainsi que pour les patients présentant des troubles de la déglutition.

Bon nombre d'entre eux décident de contacter les associations "Association Française des Malades de la Thyroïde (AFMT)" ou encore "Vivre sans thyroïde" et également signaler les effets indésirables auprès des canaux de Pharmacovigilance des CRPV et du laboratoire MERCK.

Rapidement, les Associations de Malades décident d'entrer en contact avec le Ministère de la Santé afin d'obtenir un rendez-vous de toute urgence, mais n'obtiennent pas le retour escompté de leur part. Peu à peu, l'absence de réactivité des autorités crée chez les patients un sentiment d'abandon et de non prise en considération. Les patients (et surtout les patientes) traités par Levothyrox® ont l'impression de devoir mener un "combat" pour faire reconnaître l'impact de la nouvelle formule sur leur fragile équilibre thyroïdien. Un sentiment d'injustice et de non-reconnaissance est né, la plupart des patientes sont accusées d'hypochondrie et donc "justifiant" une réserve de la part des CRPV et des autorités pour prendre en compte les signalements remontés. La colère n'en est donc que plus grande.

Des lanceurs d'alertes, eux-mêmes victimes d'effets indésirables depuis la prise du Levothyrox® NF, décident alors de faire entendre leur mécontentement avec une portée beaucoup plus importante, notamment par l'intermédiaire des réseaux sociaux et des médias. C'est le cas de Chantal l'Hoir, présidente de l'AFMT et d'Annie Duperey, actrice et romancière française.

L'auto-emballement et l'auto-conviction des patients ainsi que les médias pris à partie ont créé une crise de croissance. La multiplicité des témoignages sème une sorte de panique chez les patients traités durant l'été 2017, et certains vont même jusqu'à s'approvisionner à l'étranger (18).

Une pétition « contre le nouveau Levothyrox® » est lancée par une patiente le 24 juin 2017 et est signée par plus de 340 000 personnes.

Le 23 août 2017, l'ANSM met en place un numéro vert.

Le 31 août 2017, l'ANSM publie un point d'information sur son site internet faisant état d'un report d'utilisation du Levothyrox® vers la L-Thyroxine Serb, solution buvable en gouttes, seule alternative per os du Levothyrox® NF. Cependant, ce report risque de créer une rupture de disponibilité de cette spécialité qui est indispensable pour les enfants de moins de 8 ans et pour les personnes qui présentent des troubles de la déglutition. Pour ces patients, aucune alternative n'est disponible sur le marché français. L'ANSM demande donc aux médecins de prescrire ce médicament uniquement à ces populations (34).

L'Association française des malades de la thyroïde (AFMT) saisit en août l'ANSM afin de proposer un retour au Levothyrox® AF, mais Agnès BUZIN, Ministre des Solidarités et de la Santé refuse de revenir à l'ancienne formule.

La crise prend alors un tournant judiciaire. En effet, le 14 septembre 2017, une cinquantaine de patients décident donc de porter plainte contre X pour atteinte à l'intégrité d'autrui, tromperie aggravée par une atteinte à la santé, non-assistance à personne en danger et mise en danger de la vie d'autrui. Ces témoignages sont joints à une plainte généralisée dont le combat est mené par l'avocate Marie-Odile Bertella-Geffroy, qui choisit d'aider les malades en devenant l'avocate de l'AFMT. Vice-présidente, chargée de l'instruction et coordonnatrice du pôle de Santé Publique au Tribunal de grande instance de Paris, Marie-Odile Bertella-Geffroy a exercé la fonction de juge d'instruction, à partir de 1981. Elle fut spécialisée dans les dossiers judiciaires de Santé Publique pendant plus de 15 ans. Elle a notamment instruit le volet non-ministériel de l'affaire du « sang contaminé ».

Auteure du livre "Le Racket des laboratoires pharmaceutiques et comment en sortir", elle s'est clairement positionnée à l'encontre des laboratoires pharmaceutiques (35).

Très présente dans les médias, elle utilise ces derniers afin de se faire entendre et d'exercer une pression sur les décideurs. De par sa grande expérience c'est un porte-parole de choix pour les Associations de Patients qui souhaitent le retour de l'ancienne formule.

L'enquête préliminaire sur les plaintes de malades victimes d'effets secondaires de la nouvelle formule de Levothyrox®, a été confiée au pôle de santé publique du Tribunal de grande instance de Marseille.

Par la suite, plusieurs autres avocats lanceront à leur tour des procédures collectives. C'est le cas de Monsieur David-Olivier Kaminski qui représentera à son tour plus de 200 plaignants, ou encore les avocats toulousains Me Christophe Lèguevaques et Me Jacques Lévy. Devant l'afflux de plaintes, le Ministère de la Justice a même dû publier une notice d'information concernant les pièces à fournir.

Face à la crise, Agnès Buzyn annonce le 15 septembre le retour temporaire de l'ancienne formule du Levothyrox®, mais aussi l'arrivée de nouvelles alternatives médicamenteuses. L'ancienne formule est dénommée Euthyrox®, comprimé sécable (spécialité princeps) et est importée d'Allemagne. Elle sera cependant réservée aux patients souffrant d'effets indésirables et ayant une ordonnance de leur médecin postérieure au 15 Septembre. Le laboratoire Merck a alors importé d'Allemagne 140 000 boîtes d'Euthyrox® disponibles.

Elle annonce également que l'ANSM mettra à disposition des patients, les informations suivantes :

- Les études de bioéquivalence ;
- Le rapport de l'ANSM sur ces études de bioéquivalence ;
- L'abstract d'une publication scientifique du *Current medical research and opinion* (octobre 2016) sur la nouvelle formulation de L-Thyroxine ;
- Les analyses confirmant la qualité de la nouvelle formulation de Levothyrox® ;
- Les données disponibles sur les excipients ainsi qu'une liste présentant leur large utilisation dans les médicaments courants (36).

Le 10 octobre, l'ANSM annonce qu'une spécialité alternative sera disponible dès le 15 octobre dans les pharmacies, le L. Thyroxin Henning, comprimé sécable (spécialité princeps) du laboratoire SANOFI, qui sera dans un premier temps, importé d'Allemagne.

Le 3 octobre 2017, une perquisition de Merck Serono est organisée à Lyon suite à 163 plaintes au parquet de Marseille (enquête ouverte au pôle santé publique du TGI de Marseille).



Les médias s'emparent de l'affaire, le sujet du Levothyrox® étant très plébiscité. Ils génèrent énormément d'audience au détour de gros titres accrocheurs afin de maximiser leurs ventes. Le nombre de personnes concernées et la peur provoquée, puis amplifiée par les diverses publications des médias et réseaux sociaux, ont fait du Levothyrox® une véritable crise médiatique.

Cette crise médiatique intervient dans un contexte de défiance des patients envers les laboratoires pharmaceutiques toujours grandissante et de nombreux facteurs rentrent en compte, que je détaillerai dans un troisième chapitre.



### **III. Les manquements et moyens mis en œuvre durant la crise**

Je parlerai dans un premier temps des manquements qui ont contribué au développement de cette crise médiatique, et dans une seconde partie, des moyens et solutions qui ont été mis en œuvre pour tenter de rassurer les patients et comprendre, par l'intermédiaire d'analyses et enquêtes scientifiques, pourquoi nous observons une telle augmentation des cas de pharmacovigilance lors de la transition entre l'ancienne et la nouvelle formule du Levothyrox® pourtant jugées bioéquivalentes.

#### **III.1. Manquements**

Divers manquements ont conduit à ce que le changement de formule du Levothyrox® mène à une véritable crise sanitaire. A l'instar, le défaut de communication de la part des autorités et du laboratoire Merck. De plus, nous verrons que ce changement de formule des comprimés de lévothyroxine a également été opéré à l'étranger et n'a pas été vécu de la même manière selon les pays. La désinformation des médias a également joué un rôle clé dans cette crise. Je me pencherai également sur le concept de bioéquivalence moyenne qui ne permet pas de prendre en compte la variabilité individuelle et qui met en exergue la contestabilité des études de bioéquivalence. Enfin, je prendrai le temps de définir le concept de l'effet nocebo et de pharmacologie sociale.

##### **III.1.1 Défaut de communication**

###### **“Aucun changement n'est attendu pour les patients”**

Comme vu précédemment, le laboratoire Merck a informé les professionnels de santé par l'intermédiaire d'une lettre datée du 27 février, sous couvert de l'ANSM, mettant en avant que les modalités de prise et de suivi du Levothyrox® demeuraient inchangées pour les médecins, et qu'il était nécessaire d'informer les patients du changement de couleur des boîtes et des blisters de la plupart des dosages.

Suite aux résultats très probants de l'étude de bioéquivalence réalisée par le laboratoire Merck, l'ANSM a alors été convaincue que l'immense majorité des patients ne verraient pas de différence avec le nouveau médicament. “Aucun changement n'est attendu pour les patients” affirmait ainsi l'Agence le 2 mars 2017 dans un point d'information sur son site internet (37).

L'ANSM a, en parallèle, informé les médecins et les pharmaciens par message électronique en leur conseillant de surveiller le bon équilibre thyroïdien des patients à risques, femmes enceintes, personnes souffrant de maladies cardiovasculaires ou présentant un cancer. Mais elle n'a pas donné de consignes particulières pour tous les autres qui représentent la grande majorité des patients traités.

Ainsi, 400.000 courriers électroniques ont été diffusés par l'ANSM aux professionnels de santé ; mais ce changement présenté comme anodin n'a pas dû susciter d'intérêt particulier au milieu d'un grand nombre d'autres courriers reçus.

Le passage à la nouvelle formule s'est donc fait avec un discours sommaire et rassurant des professionnels. Ce défaut de considération résulte du manque d'accompagnement dans la communication ANSM, médecins et patients. Cela a relancé les débats sur la Transparence des liens entre l'ANSM et les laboratoires pharmaceutiques, déjà très largement critiqués lors de l'affaire du Médiator®.

### **Silence du laboratoire MERCK**

Suite à cette lettre adressée aux professionnels de santé du 27 février, le laboratoire n'a pas communiqué sur l'affaire avant le 15 septembre 2017 où il annonce la mise à disposition de l'ancienne formule (38).

Le silence du laboratoire au cours de l'affaire n'a pas joué en leur faveur, on lui reproche son manque de transparence quant à la véritable raison de ce changement d'excipients. De plus, beaucoup disent que le laboratoire aurait pu anticiper ce changement, au vu déjà des effets indésirables rencontrés lors du passage du princeps au générique.

Mais il ne faut pas oublier que c'est l'ANSM qui avait demandé au laboratoire de changer de formule et que les résultats très positifs des études de bioéquivalence n'ont pas permis au laboratoire d'appréhender un nombre si conséquent de déséquilibres thyroïdiens.

De plus, le laboratoire s'est uniquement appuyé sur les professionnels de santé pour communiquer car selon l'article L.5122-6 du Code de la Santé Publique, les laboratoires sont restreints en termes de communication et sont dans l'interdiction de communiquer directement avec les patients (39).

### **Mésusage du portail de signalement**

Le portail de signalement des effets indésirables a été mis en place en mars 2017 et survient en même temps que le changement de Levothyrox®. Cette plateforme est complexe, les patients n'ont pas le recul nécessaire pour l'utiliser à bon escient et de nombreux patients y renoncent.

Il peut également engendrer une mauvaise utilisation par les patients. En effet, il y a peu de champs obligatoires dans le formulaire, ce qui peut amener à des déclarations incomplètes. Les CRPV doivent recontacter les personnes une à une et cela prend beaucoup de temps.

De plus, les patients ne précisent pas la date de première prise de la nouvelle formule du Levothyrox®, or la chronologie est très importante. Certains remplissent le formulaire uniquement dans l'intention de calmer leurs inquiétudes. On observe un usage détourné de la plateforme, en effet, beaucoup l'utilisent pour montrer leur mécontentement et médiatiser le phénomène.

### **Prise en compte tardive des signaux d'alerte**

La crise du Levothyrox® résulte en partie du fait que les signaux d'alerte n'ont pas été bien pris en compte, en particulier les « signaux faibles ». En effet, les effets indésirables rapportés étaient ceux habituellement associés à ce type de pathologie. Certes, en mars 2017, le Ministère de la Santé a mis en place sur internet un portail de signalement des événements sanitaires indésirables, ouvert aussi bien aux particuliers qu'aux professionnels de santé. Force est de constater qu'il n'a pas amélioré la réactivité des autorités sanitaires face à la crise. 14 633 signalements, dont 5062 cas considérés comme graves, ont été reçus par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance de mars à septembre. Les médias se sont emparés de l'affaire après une recrudescence de signalements sur les réseaux sociaux et sur les forums en ligne ; c'est seulement à ce moment-là que les autorités sanitaires ont commencé à prendre au sérieux les signalements (18).

Nous allons voir que des faits similaires se sont déroulés dans d'autres pays tels que la Nouvelle-Zélande, le Danemark ou encore les Pays-Bas, où un changement de formule a également été mis en œuvre et de nombreux cas de pharmacovigilance ont été déclarés par les patients. Nous allons également aborder le cas de la Belgique où le retentissement a été beaucoup plus faible.

### **III.1.2 Changement de formule à l'étranger**

En 2007, les recherches lancées par la FDA révèlent une variabilité des profils de stabilité entre les différents produits à base de lévothyroxine. En effet, bien que tous les produits approuvés à base de lévothyroxine sodique respectent les spécifications d'activité de 90 à 110%, les données de stabilité ont montré que certains produits se dégradent plus rapidement au cours de leur durée de conservation indiquée. Certains dosages ou types d'emballages, tels que les plaquettes thermoformées, se dégradent plus rapidement que d'autres, entraînant des dates d'expiration différentes au sein des différentes gammes de produits.

De plus, certains comprimés de lévothyroxine sodique restent très stables, perdant moins de 5% de la puissance indiquée en 24 mois, tandis que d'autres produits ont perdu environ 10% de la puissance indiquée en 9 mois.

Face à ces découvertes, la FDA décide en Octobre 2007 de resserrer les spécifications de puissance de la lévothyroxine sodique de 90-110 % à 95-105% (40).

Dans une approche similaire, la Nouvelle Zélande, le Danemark, la Belgique et le Royaume-Uni ont procédé au changement de formule, au même titre que la France.

### **Nouvelle Zélande**

L'amplification médiatique donnée à la « crise » du Levothyrox<sup>®</sup> est un phénomène nouveau en France, mais l'analyse de la littérature met en évidence des faits similaires survenus en 2007 en Nouvelle-Zélande.

Le laboratoire GSK, commercialise l'Eltroxin<sup>®</sup>, seule spécialité de lévothyroxine en Nouvelle-Zélande.

Début 2007, le lieu de fabrication a changé pour passer du Canada à l'Allemagne. Ce changement a entraîné une modification des excipients avec la suppression du lactose et un changement de couleurs des comprimés. L'agence néozélandaise (Medsafe), quelques mois après la mise à disposition de la nouvelle formule, a fait face à un afflux massif de notifications principalement de la part des patients. Le taux de déclaration des événements indésirables a augmenté de près de 2000 fois, passant de 14 rapports en 30 ans à plus de 1400 en 18 mois. La plupart des effets indésirables (53%) était en lien avec une hypo- ou hyperthyroïdie, à savoir, céphalées, asthénie, prise de poids, myalgies, dépression, palpitations, confusion, arthralgies, perte de mémoire, hypertension artérielle, alopecie. Ces effets indésirables sont ceux retrouvés suite au changement de formule en France (25).

Pour tenter d'expliquer cette crise néo-zélandaise, Faase et al. ont mis en évidence six facteurs : facteurs externes (défiance de la population vis-à-vis des autorités de santé), présence de leaders d'opinion aux personnalités connues relayant le problème (« The role of champion »), couverture médiatique (journaux, réseaux sociaux), facteurs liés à une pathologie chronique (patients sensibles aux changements), absence d'alternatives médicamenteuses et enfin le changement d'excipients. Ces mêmes facteurs ont été trouvés dans l'expérience française : sentiment à tort ou à raison de ne pas avoir été informé par les autorités sanitaires, interventions de leaders d'opinion (actrice et journaliste célèbres, professionnels de santé), couverture médiatique puissante et répétée (tous médias confondus, « *fake news* »), absence d'alternative médicamenteuse (monopole du laboratoire) et changement d'excipients. Les auteurs néozélandais insistaient aussi sur le profil des patients traités pour hypothyroïdie réputés plus sensibles au stress et aux somatisations, élément renforcé comme en France par le fait que nombre de patients n'avaient pas été informés du changement de formule. (41)

Medsafe a demandé une analyse externe auprès de l'agence anglaise (MHRA), qui a listé les points clés à vérifier :

- Qualité pharmaceutique :
  - Substance active (provenance et caractéristiques) ;
  - Process de fabrication : excipients, tests de dissolution ;

- Spécifications du produit : 95% – 105% depuis la fabrication jusqu'à la péremption.
- Études de bioéquivalence (selon les guidelines).
- Revue des données de Pharmacovigilance :
  - Minimisation du risque avant le changement ;
  - Signalements reçus : surtout des signalements de patients ;
  - Analyse des effets indésirables principaux : 53 % en lien avec une hypo- ou hyperthyroïdie et des effets indésirables inattendus de type « allergique ».

Le rapport anglais a conclu qu'il n'y avait pas d'explication simple à cet afflux massif de notifications, et retenait la part de l'information insuffisante sur le changement aux patients et aux professionnels de santé, et celle des problèmes d'observance induits et de l'influence des médias (MHRA 2009).

Les solutions envisagées étaient : l'amélioration de la qualité des notifications et l'appui sur l'avis d'un comité d'experts indépendants pour la gestion du risque (33).

### **Danemark**

En 2008, 80 000 patients au Danemark ont été traités par lévothyroxine. Tous les sujets ont reçu Eltroxin® du laboratoire GSK qui était en situation de monopole. Ce médicament était bien toléré, de ce fait l'Agence danoise des médicaments ne recevait qu'environ 1 signalement de cas de Pharmacovigilance par mois.

Fin 2008, GSK a décidé de passer à une nouvelle formulation pour prolonger la durée de conservation. Bien que la nouvelle formulation réponde aux directives de spécifications d'activité et soit bioéquivalente, un nombre croissant de patients ont commencé à se plaindre d'intolérance et d'effets indésirables non spécifiques à cette nouvelle formule. Les médias nationaux et l'Organisation danoise des patients thyroïdiens ont largement relayé l'information. Pendant ce temps, le nombre d'effets secondaires signalés a explosé, passant d'environ 1 par mois à environ 100 par mois en 2009.

À la fin de 2009, environ 900 patients avaient signalé plus de 5 000 effets secondaires. La plupart des effets secondaires signalés suggéraient une hyper- ou une hypothyroïdie, mais très peu ont été classés comme graves.

En conséquence, la Danish Thyroid Association et l'Agence danoise de la médecine ont émis un avis général pour surveiller la concentration de TSH 4 à 6 semaines après le passage à la nouvelle formulation. Suite à cela GSK perdit son statut de monopole, et Merck se lança sur le marché danois avec sa spécialité Euthyrox® fin décembre 2009. Le nombre d'effets secondaires signalés a commencé à diminuer à la fin de l'automne 2009 et est revenu aux chiffres de référence fin juin 2010. (42)

## **Pays Bas**

Aux Pays-Bas, la spécialité la plus prescrite était le Thyrax® dont l'AMM était détenue par le laboratoire MSD. Elle a par la suite été transférée à Aspen Pharma Trading Limited en 2014. En parallèle, un projet de transfert technique a été lancé pour faciliter la réaffectation de la production à Aspen Bad Oldesloe (ABO) GmbH, un nouveau site de production en Allemagne. En 2015, il est devenu clair que les comprimés Thyrax® ABO présentaient une dégradation plus rapide que les comprimés Thyrax® MSD. Cela a conduit à diverses actions infructueuses d'Aspen pour garantir la disponibilité de Thyrax® sur le marché. S'en est suivi une pénurie croissante entre février 2016 et avril 2017 de Thyrax® qui a entraîné un changement de marque pour 350 000 patients (soit 70% des patients traités par lévothyroxine) contraints de passer à une autre formulation, principalement la lévothyroxine Teva® ou Euthyrox®.

Le nombre d'effets secondaires signalés augmente et un retentissement médiatique émerge. Après plusieurs études, on constate que 30% des patients présentent une hyperthyroïdie lors du passage au nouveau médicament. L'Organisation néerlandaise des patients thyroïdiens condamne fermement ce passage forcé à un changement de marque pour les patients dépendant des spécialités à base de lévothyroxine.

Dans son rapport de juin 2016, le Ministère néerlandais de la Santé, du Bien-être et des Sports a conclu qu'Aspen Pharma Trading Limited avait sous-estimé le transfert de la production de Thyrax® vers un autre site et aurait dû prendre plus de précautions pour assurer la disponibilité de Thyrax® pour répondre aux besoins des patients (42).

## **Belgique**

En Belgique, une nouvelle formule de la L-Thyroxine Christiaens (laboratoire Takeda) a été développée en 2015 pour simplifier le processus de production et améliorer les caractéristiques qualitatives du produit final. Les différences entre l'ancienne et la nouvelle formule de la L-Thyroxine® belges semblent même être un peu plus importantes que ceux du Levothyrox® ancienne et nouvelle formule : des excipients ont été changés ainsi que la méthode de fabrication.

Le passage à la nouvelle formulation a été associée à des explications détaillées auprès des médecins prescripteurs et des patients, ainsi qu'à des informations écrites directes dans les boîtes de la nouvelle formulation et à une recommandation de surveillance étroite de la concentration plasmatique de l'hormone thyroïdienne (TSH).

Suite à ce changement, aucune augmentation de la notification des effets secondaires des médicaments n'a été observée dans ce pays. Elle peut être expliquée par le fait que la communication ait été assurée à tous les niveaux. Les professionnels de santé ont reçu une lettre d'information très explicite, portant un avertissement en rouge et recommandant un suivi attentif. Ces derniers ont aussi été chargés d'avertir les patients. De plus le laboratoire s'est préoccupé d'alerter directement les patients avec



une mention "nouvelle formule" sur le packaging du médicament ainsi qu'un feuillet cartonné d'explications dans la boîte (43).

La grande différence entre la France et la Belgique, c'est l'information. L'ANSM a voulu ne pas inquiéter inutilement les patients et a diffusé l'information aux professionnels de santé ainsi que sur son site, mais pas directement aux patients. Je détaillerai par la suite les conséquences d'une désinformation suscitée par les différents canaux médiatiques.

### **III.1.3. Désinformation**

Les crises sanitaires se caractérisent par l'écho très important qu'elles ont dans l'opinion publique et par les répercussions nombreuses qu'elles engendrent aussi bien au sein du monde politique que dans le monde médical et sanitaire.

#### **Définition d'une crise sanitaire**

Les crises à forte composante sanitaire se caractérisent par des points spécifiques :

- Elles suscitent un émoi considérable, idéal pour le développement de rumeurs dans les populations concernées, ainsi qu'un retentissement médiatique assuré provoquant une retombée économique importante.
- Elles posent aux politiques des problèmes considérables, liés notamment aux puissantes incertitudes sur les effets et à la nécessité absolue de répondre d'urgence aux inquiétudes, les enfermant dans un dilemme permanent : à savoir courir le risque d'une sous-réaction et être qualifié de négligent, ou bien de sur-réagir et montrer une image de panique.
- Elles portent atteinte à la crédibilité du savoir médical et à la légitimité des institutions sanitaires (44).

#### **Différentes phases de la crise sanitaire**

Les crises sanitaires sont très souvent composées de plusieurs phases, à savoir :

- La phase de pré-crise, celle de l'apparition des premiers signes d'effets indésirables.
- La phase aiguë, celle de l'explosion des cas de Pharmacovigilance et qui traduit l'arrivée massive des problèmes. Le signe le plus fréquemment évoqué est la saturation des réseaux de communication (dépassement des capacités de traitement des déclarations d'effets indésirables par les CRPV), le blocage des standards téléphoniques (saturation du numéro vert mis en place par l'ANSM); la crise peut être considérée comme une situation d'urgence dès lors qu'elle conduit à un dépassement des capacités de traitement habituelles.
- La phase chronique qui correspond au moment des investigations ouvertes par l'ANSM, du doute suscité de la part des patients, et de l'autoanalyse. La crise porte atteinte aux régulations générales du système. Face à une trop forte perturbation interne ou externe, l'organisation se voit dans l'incapacité de faire face comme elle le ferait habituellement (44).

### **Phase chronique : porte d'entrée de la désinformation**

Face à cette situation, on essaye alors de trouver des recettes miracles, des boucs émissaires, des théories conspirationnistes mettant en cause les autorités de santé et le laboratoire MERCK.

La crise devient alors une menace de dégradation du système, le tout déclenchant des phénomènes amplificateurs : l'angoisse des patients face à ces dysfonctionnements conduit à des demandes fortes de sécurisation, notamment des expertises de la part des autorités (enquête de bioéquivalence, analyse qualité et de Pharmacovigilance). Or ces expertises prennent du temps, les patients n'obtiennent pas de réponse de la part des autorités dans le délai escompté. Ils se sentent abandonnés, éprouvent une défiance grandissante vis-à-vis des autorités de santé et de l'industrie pharmaceutique, d'autant plus que les publications émanant des médias et réseaux sociaux viennent exacerber toutes ces difficultés. (44)

### **Place des médias dans l'opinion publique**

Les médias possèdent une place très importante en termes de communication entre la population et le monde de la santé et sont parfois le seul lien entre eux. En s'intéressant aux différents scandales, les médias remplissent leur rôle d'information du public et d'investigation. Ils ont tendance à jouer sur l'émotion que provoque l'apparition d'un risque sanitaire et assurent ainsi le succès de leur diffusion.

Le fossé semble se creuser entre les conceptions des experts, qui tendent à ordonner les risques selon la probabilité et la gravité, et celles des citoyens, dont les représentations sont complexes et nombreuses. C'est précisément cette différence que les médias exploitent lorsqu'ils accordent une grande place à certains risques dont l'ampleur est limitée alors que des risques bien plus importants sont sous-estimés, voire ignorés.

### **Le « piège-à-clic » des titres accrocheurs**

Prenons l'exemple du journal en ligne Le Monde qui a évoqué des décès de malades sous Levothyrox®, dans un article en ligne publié le 30 novembre 2017. Le titre de l'article est très accrocheur « Quatorze signalements de décès de patients sous Levothyrox® » et les sources semblent fiables car elles proviennent du rapport d'enquête du CRPV de Rennes. L'article, alarmiste, suscite beaucoup d'inquiétudes de la part de l'opinion publique.

Or, dans le rapport de Pharmacovigilance rendu public par l'ANSM le 10 octobre, qui rendait compte des effets indésirables au cours du mois de Septembre 2017, l'information devient plus nuancée. C'est un peu plus bas dans le rapport que l'on apprend que l'un des décès est celui d'une femme de 87 ans, diabétique, et qui a eu un accident vasculaire cérébral ischémique, qu'un autre décès est dû à la mort subite d'une femme de 78 ans, polymédicamentée, qu'un troisième décès est celui une

patiente de 34 ans recevant un lourd traitement psychiatrique et qu'un dernier est celui d'une femme de 39 ans après un œdème pulmonaire avec insuffisance cardiaque, et parmi les dix autres décès rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance certains correspondent à des morts fœtales (45).

Alors que la publication, de ce fait aurait dû être accompagnée de quelques appels à la prudence avant d'établir un lien de cause à effet, le journal a préféré s'appuyer sur les aspects les plus vendeurs en sélectionnant l'information.

Or, des chercheurs de l'université de Columbia et de l'INRIA (Institut National de Recherche en Sciences et Technologies du Numérique) ont mené une étude portant sur le partage des informations via le numérique. Dans cette étude, il a été démontré que 59% des internautes partagent un lien sur les réseaux sociaux sans même avoir cliqué sur le lien, autrement dit en ayant seulement lu le titre de l'article et non son contenu. Ce comportement est particulièrement révélateur de la consommation moderne d'informations : les opinions se forment sur des résumés succincts, le plus souvent rédigés de façon à garantir un référencement optimal, qui prime parfois sur la qualité de l'information. (46)

Les relations entre la presse et les autorités publiques sont au cœur de la gestion de crise. En créant une caisse de résonance, les médias donnent du sens à des faits qui en sont dépourvus et contraignent le décideur à subir les informations publiées et moins à gérer la crise elle-même. Les autorités publiques doivent pour cela garder la maîtrise de l'ordre du jour médiatique.

### **Défiance vis-à-vis des laboratoires pharmaceutiques**

Il suffit de lire quelques bribes retrouvées sur les réseaux sociaux ou les divers forums pour se rendre compte de l'impact sur le quotidien des français. Le Levothyrox® est LE sujet pharmaceutique à la mode, il en découle de nombreuses fausses informations qui circulent comme notamment celle du moment : « Le laboratoire Merck a décidé de changer l'un des excipients de la formule afin de pouvoir conserver son brevet pour éviter de subir l'impact des génériques ou de son désir de conquérir le marché asiatique où l'intolérance au lactose est beaucoup plus fréquente ». Cette information est erronée mais pourtant relayée par les associations de patients, pourtant considérées comme organisations de confiance (47).

Une théorie scientifique vient également justifier l'apparition d'effets indésirables chez les patients suite au changement de formule. Nous allons expliquer la notion de variabilité individuelle, qui n'a pas été prise en compte dans les études de bioéquivalence entre l'ancienne et la nouvelle formule.

### **III.1.4. Variabilité individuelle**

Malgré le fait que les deux formulations se soient révélées bioéquivalentes, plusieurs milliers de patients ont signalé des effets indésirables lors du passage de l'ancienne à la nouvelle formule.

#### **Lignes directives pour les études de bioéquivalence**

La réalisation et l'analyse des essais de bioéquivalence (BE) sont actuellement bien codifiées par les lignes directrices révisées de l'UE (2010) et américaines (FDA). L'approche de la « bioéquivalence moyenne » est la méthode recommandée pour les études de bioéquivalence. Elle permet d'établir qu'en moyenne, le fait de commencer un traitement à la lévothyroxine avec l'ancienne ou la nouvelle formulation donne une concentration plasmatique de tétraiodothyronine (LT<sub>4</sub>) très similaire.

#### **Limites de l'approche de « bioéquivalence moyenne »**

Ces essais font encore l'objet, sur certains points, de discussions voire de divergences entre les experts. En effet, il est important de reconnaître qu'un essai de bioéquivalence moyen ne garantit pas que chaque patient de la population cible qui passe d'une ancienne formulation de référence (R) à une nouvelle formulation de test (T) sera exposé "de la même façon" à la lévothyroxine, ce que l'on appelle la bioéquivalence individuelle (IBE : Individual Bio Equivalence). On ne peut exclure une variation significative au sein du sujet. C'est le cas de l'étude de bioéquivalence du Levothyrox® où l'on peut constater que plus de 50 % des volontaires sains inscrits dans l'étude, dans laquelle la bioéquivalence moyenne a été démontrée, étaient en fait, en dehors de la fourchette de bioéquivalence.

#### **Le changement de formulation soumis aux lignes directrices nationales**

La possibilité de changer de formulation pour favoriser le remplacement d'un produit par un autre est un principe scientifique qui n'est pas traité dans les lignes directrices de l'Union Européenne (UE). La politique de substitution est une question nationale, et non une question réglementée par l'UE. En revanche, aux États-Unis, le concept de bioéquivalence individuelle et ses mérites par rapport à l'ABE ont fait l'objet d'études approfondies. La bioéquivalence moyenne est généralement utilisée pour l'approbation de nouvelles formulations génériques avant leur mise sur le marché. Toutefois, le Levothyrox® NF n'est pas une nouvelle formulation générique proposée comme alternative possible au Levothyrox® AF pour un nouveau patient : il s'agit d'une nouvelle formulation destinée à remplacer le Levothyrox® AF. Par conséquent, la question clé qui aurait dû être abordée avant la commercialisation du Levothyrox® NF est la suivante : un patient déjà traité avec le Levothyrox® AF peut-il passer de manière sûre et efficace de cette formulation qui n'est plus disponible à la nouvelle formulation ? Or la démonstration de la bioéquivalence moyenne entre le Levothyrox® AF et le Levothyrox® NF ne garantit pas leur interchangeabilité.

### **Prendre en compte la variabilité intra-sujet**

On peut donc se demander si ce type de conception est adapté pour évaluer la variabilité lors du passage d'une formulation à une autre (ce qui était la situation clinique courante prévue). Le dernier projet d'orientation de la FDA sur la lévothyroxine recommande donc de mettre en œuvre des plans de croisement entièrement reproduits, c'est-à-dire que les formulations de référence et d'essai sont toutes deux administrées deux fois, dans le cadre d'un essai croisé de quatre périodes. Or cela n'a pas été réalisé ici. Ce type d'étude permet précisément d'évaluer la variabilité intra-sujet et traite plus adéquatement la question de l'interchangeabilité entre les formulations au niveau individuel. Enfin, il a été recommandé d'effectuer des mesures supplémentaires de la concentration sérique de TSH après tout changement de formulation de la lévothyroxine pendant de nombreuses années (48).

### **III.1.5. Influence collective**

#### **III.1.5.1 Effet nocebo**

L'effet nocebo est défini comme les effets indésirables d'un traitement qui ne sont pas liés à ses effets pharmacologiques ou physiologiques. Il désigne en quelque sorte, les effets négatifs d'un placebo. Ce phénomène n'est pas suffisamment reconnu dans la pratique clinique et les essais cliniques, et de nombreux patients et professionnels de santé admettent ne pas être conscients de son existence. L'effet nocebo se manifeste par des émotions négatives telles que le stress, la peur et l'anxiété. Au niveau physiologique, il est associé à l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe HHS) qui contrôle les réactions au stress, et à des concentrations plus élevées de l'hormone du stress : le cortisol.

Les conséquences de l'effet nocebo dans la pratique clinique sont toujours indésirables. Il peut rendre les interventions thérapeutiques plus douloureuses, réduire les réponses au traitement, aggraver les symptômes ou entraîner des effets indésirables, ce qui entraîne la non-observance ou l'interruption du traitement par les patients.

D'après l'article de K. Wartolowska, l'effet nocebo peut notamment être provoqué par des suggestions verbales négatives provenant de sources externes telles que d'autres patients, des amis et de la famille, des médias ou internet. A titre d'exemple, Khan et al. démontrent même que dans les pays où il est possible de trouver des sites web sur les effets indésirables des statines, la proportion de patients développant des intolérances aux statines est plus forte. (49)

C'est notamment le cas en France où les sources externes véhiculant des propos négatifs autour du Levothyrox® NF furent omniprésentes. Des analyses statistiques ont été réalisées et montrent que 60% des effets indésirables du Levothyrox® NF se sont produits chez des patients ayant des niveaux de TSH normaux (ce qui suggère que les patients recevaient la bonne dose), 20% dont la TSH indiquait une

hypothyroïdie et environ 15% en faveur d'une hyperthyroïdie (42). Or ces chiffres ne sont pas inhabituels car dans une étude transversale menée aux États-Unis, les statistiques montrent que 60,1% des patients qui prennent des médicaments pour la thyroïde ont un taux de TSH normal, tandis que 18,3% étaient hypothyroïdiens et 21,6% hyperthyroïdiens. Il n'y a donc pas d'explication scientifique à l'ampleur de la recrudescence des effets indésirables en France après la reformulation du Levothyrox®. (50)

### III.5.1.2 Pharmacologie sociale

De la pharmacologie clinique émane un nouveau concept : celui de la pharmacologie sociale. Il s'agit de l'étude des interactions entre la société et son exposition aux médicaments. Elle traite de sujets tels que l'augmentation de l'espérance de vie, la diminution de la mortalité infantile, ou encore l'augmentation de la consommation de médicaments par la population. La pharmacologie sociale étudie également les facteurs sociodémographiques, culturels, religieux et économiques des différents acteurs intervenant dans le système de soins (professionnels de santé, industrie pharmaceutique et patients) et leur perception vis-à-vis des médicaments.

Dans le cas du Levothyrox®, la couverture médiatique fut tellement importante que S. MOULY et al. décrivent cette crise comme une « pharmacologie sociale de la lévothyroxine », étant donné qu'aucune donnée physiopathologique n'a pu expliquer cette augmentation spectaculaire du nombre de cas d'effets indésirables recensés. Les auteurs font ainsi le parallèle entre la pharmacologie sociale et l'approche classique de la pharmacologie clinique à travers les notions d'Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination (ADME) (26).

L'Absorption sociale est rapide avec un effet de premier passage systémique progressif. En effet, Levothyrox® NF a été commercialisé en mars 2017 et les premiers signalements de pharmacovigilance ont été observés en juin 2017. La Distribution sociale est élevée car la population cible concerne 3 millions de patients sous Levothyrox®. Le Métabolisme social est quant à lui comparé aux inducteurs enzymatiques capables d'influencer le métabolisme et le transport des médicaments. Il en est de même pour la crise du Levothyrox® qui peut illustrer le rôle potentiel de trois inducteurs pharmacologiques sociaux pouvant être responsables de l'accélération du nombre de signalements d'effets indésirables :

- le « pouvoir médiatique » de certaines personnalités publiques (telles que Annie Duperey) qui se sont exprimées sur des canaux d'informations largement répandus (internet, télévision) ;
- la mise en place du portail de signalement des effets indésirables sur internet, qui a permis la facilitation des déclarations individuelles et a contribué à en augmenter considérablement le nombre ;

- le large éventail de canaux d'informations ayant relayé la crise (journaux, stations de radio, chaînes de télévisions, forums web, réunions avocats-associations de patients, conférences de presse).

S'ensuit l'Élimination sociale pour laquelle la demi-vie a été prolongée, conformément au profil pharmacocinétique multiphasique en raison d'une forte affinité pour les réseaux sociaux pendant plusieurs mois, et du manque de communication envers les patients.

Le concept de "pharmacologie sociale" ne peut donc plus être négligé au XXI<sup>e</sup> siècle étant donné le pouvoir, souvent sous-estimé, des moyens de communication et devrait être pris en compte dans le développement futur des médicaments (26).

Un autre article « Crise du Levothyrox® : également un Phénomène Psychogénique Collectif ? » de O. Saladini et al. 2018 discute des possibles conséquences de l'influence collective. En effet, au-delà des effets secondaires survenus chez un nombre limité de patients, les auteurs s'interrogent sur l'écho médiatique suscité, ses ressorts et sur la possible émergence d'un « phénomène psychogénique collectif ». Ils se penchent sur l'implication de l'effet nocebo dans cette crise, et jugent qu'il serait pertinent de réaliser une étude en double insu pour examiner l'imputabilité du Levothyrox® au vu des effets secondaires déclarés, et une autre étude traitant des caractéristiques de personnalité favorisant une vulnérabilité aux phénomènes psychogéniques collectifs (41).

Pour conclure, l'absence de communication de la part de l'ANSM et du laboratoire ont permis aux différents canaux médiatiques de s'emparer de la quasi-totalité de l'information délivrée aux patients. Or, cette information n'est pas objective car elle n'est pas manipulée par des experts scientifiques, de plus l'information est sélectionnée dans le but de capter l'audience. Tout comme la Belgique, les autorités sanitaires françaises auraient dû axer le changement de formule sur une communication plus explicite envers les patients. L'absence de communication et l'apparition des cas de Pharmacovigilance a semé la panique chez les patients, mettant en avant les concepts d'effet nocebo et de Pharmacologie sociale qui peuvent avoir potentialisé la survenue d'effets indésirables. De plus, la bioéquivalence moyenne ne permet pas de prendre en compte la variabilité intra-sujet, or c'est une notion importante pour apprécier l'interchangeabilité entre les deux formules de Levothyrox®.

Pour répondre aux nombreux manquements survenus durant cette crise, prendre en charge les patients paniqués et appréhender le lien entre la survenue de ces nombreux effets indésirables et le changement de formule, l'ANSM a mis en place une diversification rapide de l'offre thérapeutique et a en parallèle effectué de nombreuses analyses et enquêtes scientifiques que je détaillerai par la suite.

## III.2. Moyens

### III.2.1. Diversification de l'offre thérapeutique

Lors d'un communiqué du 27 septembre 2017, l'ANSM annonce que trois médicaments à base de lévothyroxine déjà commercialisés en Europe, seront mis à disposition sur le marché français à destination des patients qui continuent de rencontrer des effets indésirables avec le Levothyrox® NF.

Dès la mi-octobre, les professionnels de santé et les patients pourront ainsi disposer de quatre médicaments :

- **Levothyrox® NF** (laboratoire MERCK)
  
- **L-Thyroxine SERB, solution buvable en gouttes** (laboratoire SERB) qui a augmenté sa production avec l'accord de l'ANSM. Cependant, cette production reste limitée car son utilisation doit être réservée prioritairement aux enfants de moins de 8 ans, aux personnes qui présentent des troubles de la déglutition et aux patients ayant déjà eu une prescription de cette spécialité avant le 31 août 2017.
  
- **L-Thyroxin Henning, comprimé sécable** (laboratoire SANOFI), importé d'Allemagne car y est commercialisé depuis de nombreuses années. Dans un premier temps, les notices traduites en français seront remises aux patients par les pharmaciens. Par la suite, une demande d'autorisation de mise sur le marché du laboratoire permettra une commercialisation durable.
  
- **Euthyrox®** comprimé (laboratoire MERCK) équivalent du Levothyrox® AF et également importé d'Allemagne, sera temporairement disponible dès le 2 octobre à hauteur de 90 000 traitements sous forme de conditionnement trimestriel.

Le médicament sera également accompagné d'une notice traduite en français remise par le pharmacien. Il devra être prescrit exclusivement en dernier recours aux patients, en nombre limité, qui rencontrent des effets indésirables persistants avec les autres médicaments.

L'ANSM demande donc aux patients qui ne rencontrent pas d'effets indésirables avec Levothyrox® NF, ou qui sont stabilisés avec celui-ci, de ne pas changer de traitement. Elle promet également d'étendre l'offre thérapeutique en France avec l'arrivée ultérieure de nouveaux traitements (51).

Le 17 Novembre 2017, un communiqué de presse émane du Ministère des Solidarités et de la Santé et annonce la mise à disposition courant décembre de la spécialité générique THYROFIX du laboratoire UNIPHARMA, titulaire d'une AMM depuis le 20 septembre 2017. Le 22 novembre 2017, est publié au Journal Officiel, l'inscription sur le Répertoire des génériques de la spécialité Thyrofix, comprimé en 25, 50, 75 et 100



µg. D'autres posologies du Thyrofix seront par la suite ajoutées sur le Répertoire des spécialités : 125, 150, 175 et 200 µg (Journal Officiel du 18 septembre 2019), toutefois ces dernières n'ont pas encore été commercialisées (52) (53) (54).

Le 25 janvier 2018, le laboratoire SANOFI AVENTIS FRANCE obtient l'AMM française de sa spécialité princeps L-THYROXIN HENNING 25, 50, 100, 125, 150, 175 et 200 µg auparavant importée d'Allemagne pour une mise à disposition sur le territoire français (55).

Le 13 février 2018, c'est au tour du laboratoire GENEVRIER S.A. d'obtenir une AMM pour sa spécialité princeps TCAPS. Elle vient diversifier les spécialités déjà disponibles sur le marché, en proposant une formulation galénique sous forme de capsules molles. Les posologies disponibles sont : 13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 et 200 µg. Cette spécialité n'est pas agréée aux collectivités, elle est donc non remboursable (56).

Le 2 mars 2018, une autre spécialité générique obtient à son tour une AMM : il s'agit de la lévothyroxine THEVIER par le laboratoire ASPEN PHARMA TRADING LIMITED, pour les posologies suivantes : 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 et 200 µg puis les posologies 88, 112 et 137 µg le 5 mars 2018. Cependant, ces spécialités ne sont, à ce jour, pas encore commercialisées (57).

Le 20 septembre 2018, le laboratoire MERCK obtient ses nouvelles AMM pour les posologies 88, 112 et 137 µg du Levothyrox® NF (58).

Le 23 novembre 2018, l'ANSM délivre au laboratoire GENEVRIER S.A. une AMM pour le TSOLUDOSE, solution buvable en récipient unidose. Les posologies disponibles sont les suivantes 13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 et 200 µg. Tout comme pour le TCAPS, le laboratoire n'a pas inscrit TSOLUDOSE sur la liste des produits agréés aux collectivités, la spécialité n'est pas remboursable (59).

Pour finir, le laboratoire HELM GmbH obtient une AMM le 15 janvier 2019 pour la Lévothyroxine HELM AG, solution buvable pour les posologies suivantes : 25, 50 et 100 µg. Cette spécialité n'est cependant pas encore commercialisée à l'heure actuelle (59).

Pour conclure, le tableau ci-dessous reprend l'ensemble des spécialités disponibles en officine et commercialisées en France à l'heure actuelle :

Nom de la spécialité	Provenance	Laboratoire	Excipients	Cible	Dosage et présentations disponibles	Date de mise à disposition
Levothyrox® NF  Comprimé sécable  <b>Princeps</b>	France	Merck	Mannitol, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, acide citrique anhydre.	Tous patients.	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg.  Boîte de 30 comprimés. Boîte de 90 comprimés.  88, 112, 138 µg.	Mars 2017   Juin 2018  Mai 2019
L-Thyroxin Henning  Comprimé sécable  <b>Princeps</b>	France	SANOFI	Amidon de maïs pré gélatinisé, amidon de maïs, cellulose microcristalline , carbonate de sodium anhydre, thiosulfate disodique, silice colloïdale, huile de ricin hydrogénée.	Tous patients.	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg.  Boîte de 100 comprimés.	Septembre 2018
TCAPS  Capsule molle  <b>Princeps</b>	France	GENEVRIER		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	France	UNI-	Cellulose en	Tous patients.	25, 50, 75, 100	Mise à

Comprimé non sécable  Générique du Levothyrox®		PHARMA	poudre, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.		µg.	disposition à partir de début décembre 2017.
L-Thyroxine Serb 150 µg/ml  Solution buvable en gouttes  <b>Princeps</b>	France	SERB	Alcool éthylique, Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, propylène glycol.	Tous patients.  Doit être conservée au réfrigérateur.	150 µg/ml (Soit 5 µg/goutte).  Flacon de 15 mL (450 gouttes).	Sur le marché depuis 2008.
TSOLUDOSE  Solution buvable en récipient unidose  <b>Princeps</b>	France	GENEVRIER	Glycérol	Tous patients.	Récipient unidose de 1 mL.  Boîte de 30 récipients unidoses.	Septembre 2019
Euthyrox®  Comprimé sécable  <b>Princeps</b>	Importée d'Allemagne.	MERCK	Cros-carmellose sodique, gélatine, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs.	Renouvellement des ordonnances uniquement  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 - fin de distribution prévue pour septembre 2020.

Le 8 janvier 2020, la Direction générale de la Santé publie un communiqué de presse concernant la spécialité Euthyrox®. En effet, la fin de la mise à distribution

d'Euthyrox® est prévue pour Septembre 2020, les autorités sanitaires encouragent donc les patients à anticiper cette évolution avec leur médecin traitant.

Euthyrox® est disponible actuellement en France à titre temporaire, sa formulation n'étant pas conforme aux décisions des autorités sanitaires compétentes nationales et européennes. Plus de 110 000 patients sont traités par Euthyrox® soit 3,7% des 3 millions de patients traités par lévothyroxine.

Dans ces conditions, les autorités sanitaires encouragent ces patients à consulter leur médecin pour analyser leur situation, changer de traitement dans de bonnes conditions et éviter des situations potentielles de tension d'approvisionnement (60).

### **III.2.2. Analyse qualité par l'ANSM**

Suite à l'explosion du nombre de cas de signalements, l'AFMT décide de faire faire expertiser le Levothyrox® nouvelle formule par un laboratoire indépendant. Le rapport d'analyses du laboratoire semble mettre en avant une teneur en lévothyroxine "gravement inférieure aux spécifications en vigueur", et "la présence, très anormale, de dextrothyroxine". Face à ces résultats, l'AFMT estime que la teneur en lévothyroxine diminuée dans les comprimés serait à l'origine des effets indésirables graves en relation avec le sous-dosage, et que la présence de dextrothyroxine pourrait être à l'origine de tableaux très atypiques de patients-victimes. Cependant, le laboratoire indépendant suggère par prudence, de réaliser des investigations supplémentaires pour avoir l'absolue certitude qu'il s'agit bien de dextrothyroxine (61). Au vu de ces résultats, l'ANSM et le laboratoire MERCK démentent ces informations. Les laboratoires de l'ANSM décident de réaliser et publier différentes analyses successives, afin de vérifier la qualité pharmaceutique de la nouvelle formule commercialisée.

#### **III.2.2.1. Analyse qualité n°1 : Dosage et uniformité de teneur en lévothyroxine**

##### **Échantillons analysés**

La première a été publiée le 15 Septembre 2017, dans laquelle ils ont procédé à la vérification du dosage en lévothyroxine, de l'uniformité de teneur en lévothyroxine ainsi qu'à l'analyse des produits de dégradation des nouveaux comprimés. L'objectif est de vérifier que les spécifications de 95,0% – 105,0% en substance active sont respectées à différentes dates de libération des lots sur le marché (respectivement à 6 mois, 8 mois et 11 mois après libération des lots sur le marché pour les deux dosages).

Pour cela, six échantillons ont été transmis à l'ANSM par le titulaire : 3 lots de Levothyrox® 50 µg et 3 lots à 150 µg (62).

ECHANTILLONS					
Dénomination	N° enregistrement	Titulaire	N° Lot	Péremption	DUREE DE CONSERVATION entre fabrication et analyse par l'ANSM (08/2017)
LEVOTHYROX 50 microgrammes, comprimé sécable	17-03366-03757	MERCK SANTE	22598520	09/2018	11 mois
LEVOTHYROX 50 microgrammes, comprimé sécable	17-03354-03755	MERCK SANTE	22883520	12/2018	8 mois
LEVOTHYROX 50 microgrammes, comprimé sécable	17-03355-03756	MERCK SANTE	23336020	02/2019	6 mois
LEVOTHYROX 150 microgrammes, comprimé sécable	17-03390-03793	MERCK SANTE	22796020	10/2018	10 mois
LEVOTHYROX 150 microgrammes, comprimé sécable	17-03388-03791	MERCK SANTE	22879621	12/2018	8 mois
LEVOTHYROX 150 microgrammes, comprimé sécable	17-03389-03792	MERCK SANTE	22966820	02/2019	6 mois

*Figure 6 : Analyse qualité n°1 - Tableau des échantillons testés (62)*

### Essais réalisés

Les essais sélectionnés pour ces analyses sont les suivants :

- Identification, dosage de lévothyroxine et recherche des substances apparentées : Méthode UHPLC1
- Uniformité des préparations unidoses (Pharmacopée Européenne 2.9.40) : Méthode UHPLC 2
- Essai d'identification des excipients par Spectrométrie Raman (méthode interne validée par l'ANSM)

### Résultats

Les dosages en substance active des 6 échantillons sont conformes aux spécifications établies par le titulaire à péremption (95,0% à 105,0%). Le test d'uniformité de teneur réalisé a également montré une bonne homogénéité des comprimés dosés unitairement pour chacun des lots.

		Résultats titulaire (à libération)		Résultats ANSM		
LOT	N° ENREG.	UNIFORMITE DE TENEUR VA ≤ 15,0 <i>(moyenne des unitaires pour information – non spécifiée)</i>	DOSAGE GLOBAL Spécifications à libération 98,0 – 105,0 %	UNIFORMITE DE TENEUR VA ≤ 15,0	DOSAGE GLOBAL Spécifications à péremption 95,0 – 105,0%	Identification du mannitol
<b>LEVOTHYROX 50 µg, comprimé sécable</b>						
22598520	17-03366-03757	5,9 <i>(97,8 %)</i>	104,1 %	8,8	103,2 %	Positive
22883520	17-03354-03755	4,4 <i>(100,5 %)</i>	101,0 %	6,3	102,1 %	Positive
23336020	17-03365-03756	2,2 <i>(100,5 %)</i>	104,2 %	7,0	104,1 %	Positive
<b>LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable</b>						
22796020	17-03390-03793	4,0 <i>(101,4 %)</i>	102,0 %	4,0	101,2 %	Positive
22879621	17-03388-03791	5,0 <i>(100,9 %)</i>	101,9 %	6,8	103,1 %	Positive
22966820	17-03389-03792	4,2 <i>(100,2 %)</i>	102,8 %	4,8	102,7 %	Positive

Figure 7 : Analyse qualité n°1 - Dosage de la teneur en lévothyroxine sodique (62)

En ce qui concerne les produits de dégradation et notamment l'adduit de la lévothyroxine avec l'acide citrique, ils ont été trouvés à des quantités nettement inférieures aux limites autorisées.

	Spécifications à péremption	LEVOTHYROX 50 µg, comprimé sécable			LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable		
		17-03354-03755	17-03366-03757	17-03355-03756	17-03390-03793	17-03389-03792	17-03388-03791
3-Iodo-L-Tyrosine	≤ 1,0%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%
3,5-Diiodo-L-Tyrosine	≤ 1,0%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	0,1%	< 0,1%	< 0,1%
3,5-Diiodo-L-Tyronine (T2)	≤ 1,0%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%
Liothyronine (T3)	≤ 2,0%	< 0,1%	0,3%	0,2%	0,1%	< 0,1%	< 0,1%
Citric acid condensation product (UDP7)*	≤ 1,0%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%
3,3',5'-Triiodothyroacetic acid	≤ 1,0%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%
3,3',5'-Triiodothyropropionic acid	≤ 1,0%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%
3,3',5,5'-Tetraiodothyroacetic acid	≤ 1,0%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%
3,3',5,5'-Tetraiodothyroformic acid	≤ 1,0%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%
Impuretés non spécifiées	≤ 1,0%	0,1% - 0,1%	0,1% - 0,2%	0,2% - 0,1% - 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%
Total des impuretés	≤ 5,0%	0,2%	0,6%	0,5%	0,2%	0,0%	0,0%

\* Correspond à l'adduit de la lévothyroxine avec l'acide citrique

Figure 8 : Analyse qualité n°1 - Recherche des impuretés (62)

Ces résultats permettent donc de confirmer la bonne conservation de la substance active dans les comprimés (6 à 11 mois après fabrication) (62).

### III.2.2.2. Analyse qualité n°2 : Recherche d'impuretés élémentaires (métaux lourds)

L'uniformité de teneur en lévothyroxine a été démontrée par des analyses conduites à l'initiative l'ANSM Les effets secondaires déclarés par les patients ne peuvent donc pas s'expliquer de manière scientifique à ce stade. Ainsi, plusieurs autres pistes ont donc été évoquées. Les associations de patients ont notamment suggéré aux laboratoires de l'ANSM de vérifier la présence d'impuretés élémentaires (dont les métaux lourds) dans la nouvelle formulation bien que l'origine de la substance active n'ait pas été modifiée entre l'ancienne et la nouvelle formule (63).

#### Échantillons analysés

Une deuxième analyse qualité a donc été réalisée en janvier 2018 et publiée sur le site internet de l'ANSM en date du 09/01/2018, afin de procéder à la recherche d'impuretés élémentaires dans la substance active en elle-même, ainsi que dans diverses spécialités à base de lévothyroxine présentes sur le marché en France, à savoir :

- Levothyrox® 150 µg, comprimé (nouvelle formule)
- EUTHYROX® 150 µg, comprimé (ancienne formule)
- L-THYROXIN HENNING 150 µg comprimé
- L-THYROXINE SERB 150 µg/ml solution buvable
- THYROFIX 100 µg comprimé

Deux autres médicaments, sélectionnés en raison de leur utilisation chronique, ont également fait l'objet des mêmes analyses pour comparaison des résultats :

- METFORMINE MYLAN PHARMA 1000 mg comprimé
- BISOPROLOL TEVA SANTE 2,5 mg comprimé

ECHANTILLONS					
Dénomination	N° Enregistrement	Titulaire	N° dossier - Type de procédure	N° Lot	Péremption
LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable (nouvelle formule)	17D04869	MERCK SANTE		22966820	02/2019
EUTHYROX 150 µg, comprimé sécable (ancienne formule)	17D04922	MERCK SANTE	Autorisation d'importation	23739921	06/2020
LEVOTHYROXINE SODIUM MICRONIZED, (matière première de LEVOTHYROX et EUTHYROX)	17D05010	MERCK SANTE	/	K48966349	11/2018
L-THYROXIN HENNING 150 µg, comprimé sécable	17D04772	SANOFI AVENTIS	Autorisation d'importation	N21	09/2020
L THYROXINE SERB 150 µg/ml, solution buvable en gouttes	17D04771	SERB		2463	10/2019
THYROFIX 100 µg, comprimé	17D05052	UNI-PHARMA KLEON		100T417001	11/2020
METFORMINE MYLAN PHARMA 1000 mg, comprimé pelliculé sécable	17D04718	MYLAN SAS		4660205B	09/2018
BISOPROLOL TEVA SANTE 2,5 mg, comprimé sécable	17D04717	TEVA SANTE		22258D/3	04/2018

Figure 9 : Analyse qualité n°2 - Tableau des échantillons testés (63)

### **Essais réalisés**

L'analyse est réalisée par la méthode ICP/MS (Inductively Coupled Plasma/Mass spectrometry). Cette méthode, dite à spectrométrie de masse à plasma induit est une technique instrumentale d'analyse reposant sur la séparation, l'identification et la quantification des éléments constitutifs d'un échantillon en fonction de leur masse. Elle est basée sur le couplage d'une torche à plasma générant des ions et d'un spectromètre de masse qui sépare ces ions en masse. C'est une technique capable de détecter les métaux et plusieurs non-métaux à des concentrations très faibles (64).

Cette méthode est mise en œuvre sur l'ensemble des échantillons afin de réaliser un essai limite des impuretés élémentaires selon l'ICH Q3D intitulée « Guideline on Elemental Impurities », applicable depuis juin 2016 pour les nouvelles AMM et depuis janvier 2018 pour les médicaments déjà sur le marché.

Cet essai a été réalisé en tenant compte de la masse exacte quotidiennement administrée de chaque spécialité afin de quantifier les doses journalières d'impuretés auxquelles les patients sont exposés. Les résultats ont également été extrapolés sur la base d'une masse quotidiennement administrée de chaque spécialité globalisée et maximalisée à 10 g par jour afin de calculer une valeur maximale limite d'exposition.

### **Résultats**

De façon globale, les résultats de cet essai limite montrent l'ensemble des spécialités à base de lévothyroxine présentent de rares impuretés élémentaires à l'état de traces (Fer, Strontium, Baryum, Manganèse, Bore, Lithium, Thallium) très largement inférieures aux limites ICH Q3D.

Ces essais ont été réalisés en parallèle sur des échantillons de deux spécialités prises en traitement chronique (METFORMINE MYLAN PHARMA 1000 mg comprimé et BISOPROLOL TEVA SANTE 2,5 mg comprimé). Sur le paramètre analysé, il n'a pas été mis en évidence de différence notable entre les spécialités à base de lévothyroxine et celle de metformine et bisoprolol (détection de traces de quelques impuretés élémentaires).

La présence de traces métalliques dans ces produits ne représente donc pas en soi un défaut qualité ni un risque pour la santé dans la mesure où les concentrations sont inférieures aux seuils de sécurité établis par la communauté scientifique au plan international pour les médicaments (63).

### **III.2.2.3. Analyse qualité n°3 : Recherche de Butylhydroxytoluène**

Afin de compléter les études, une recherche de Butylhydroxytoluène (BHT) a été réalisée en février 2018 sur des comprimés correspondant à la nouvelle formule



(Levothyrox® 150 µg, comprimé) et à l'ancienne formule (EUTHYROX® 150 µg, comprimé).

Le BHT est un antioxydant couramment utilisé (dans des produits d'alimentation animale, denrées alimentaires destinées à l'homme, cosmétiques, produits de soin et d'hygiène, médicaments et produits phytopharmaceutiques). C'est un produit suspecté d'être perturbateur endocrinien, bien que celui-ci ne soit pas déclaré dans l'AMM de la nouvelle formulation (65).

### Échantillons analysés

Les échantillons analysés sont les suivants :

ECHANTILLONS					
Dénomination	N° enregistrement	Laboratoire	Type de procédure N° dossier	N° Lot	Péréemption
LEVOTHYROX 150 microgrammes, comprimé sécable (nouvelle formule)	<a href="#">18D00410</a>	MERCK SANTE		22966820	28/02/2019
LEVOTHYROX 150 microgrammes, comprimé sécable (nouvelle formule)	<a href="#">18D00411</a>			23523020	30/04/2019
EUTHYROX 150 microgrammes, comprimés sécables (ancienne formule)	<a href="#">18D00412</a>		Autorisation d'importation	23739921	30/06/2020

*Figure 10 : Analyse qualité n°3 - Tableau des échantillons testés (65)*

### Essais réalisés

Le BHT n'étant pas un composant déclaré dans les formules de Levothyrox® et d'EUTHYROX®, comprimés sécables, aucune méthode de dosage de ce composé n'est décrite dans leur dossier d'autorisation.

L'ANSM décide donc d'utiliser la méthode de dosage CLHP/UV (Chromatographie liquide haute performance couplée à la détection UV), suffisamment sensible pour rechercher des traces de BHT. Cette méthode a été adaptée pour le dosage des comprimés à l'analyse et sa spécificité a été vérifiée.

### Résultats

L'analyse publiée le 20 février 2018 a été portée sur 2 lots de Levothyrox® 150 µg, comprimé et un lot d'EUTHYROX® 150 µg, comprimé, et l'absence de BHT a été confirmée. Les échantillons analysés sont donc conformes aux formulations déposées dans les dossiers d'autorisation qui ne prévoient pas d'introduction de cet antioxydant au cours de la fabrication (65).

#### III.2.2.4. Analyse qualité n°4 : Recherche de Dextrothyroxine

La quatrième et dernière analyse réalisée intervient suite aux analyses réalisées par le laboratoire extérieur et la mise en évidence d'un pic présenté comme pouvant être de la dextrothyroxine (énantiomère de la lévothyroxine) dans deux lots de produits

finis nouvelle formulation et absent de l'ancienne formulation. Une recherche de dextrothyroxine dans les produits à base de lévothyroxine de la société MERCK a donc été mise en œuvre. La méthode utilisée est celle décrite dans la publication citée dans le rapport du laboratoire commanditée par l'AFMT.

Cette étude a pour but de confirmer la pureté énantiomérique de la lévothyroxine présente dans les spécialités Levothyrox® (nouvelle formule) EUTHYROX® (ancienne formule). Elle a été réalisée par les laboratoires de l'ANSM en juillet 2018 (66).

### Échantillons analysés

ECHANTILLONS					
Dénomination	N° enregistrement	Laboratoire	N° dossier	N° Lot	Péremption
LEVOTHYROX 50 µg, comprimé sécable	<a href="#">18D02330</a>	MERCK		24298820	30/09/19
EUTHYROX 50 mikrogramm, tabletten	<a href="#">18D02329</a>	MERCK		24286720	31/08/20
LEVOTHYROX 100 µg, comprimé sécable	<a href="#">18D02331</a>	MERCK		24505820	30/09/19
EUTHYROX 100 mikrogramm, tabletten	<a href="#">18D02323</a>	MERCK		245055	30/09/20
LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable	<a href="#">18D02311</a>	MERCK		24367820	31/10/19
EUTHYROX 150 mikrogramm, tabletten	<a href="#">18D02322</a>	MERCK		24082020	31/08/20

*Figure 11 : Analyse qualité n°4 - Tableau des échantillons testés (66)*

Pour une transparence totale, les spécialités testées ont été achetées dans une pharmacie de ville. Les dosages à 100 µg correspondent à ceux analysés dans le rapport AFMT.

### Essais réalisés

La méthode mise en œuvre est adaptée à partir de la publication Gika. H. and al., Journal of Chromatography B, Volume 800, Issues 1-2, 5 February 2004, Pages 193-201. Elle permet de séparer la lévothyroxine et la dextrothyroxine. Pour vérifier que cette méthode était bien capable d'identifier ces deux substances, les résultats obtenus sur les comprimés ont été comparés à des témoins de référence composés uniquement de lévothyroxine ou de dextrothyroxine.

## Résultats

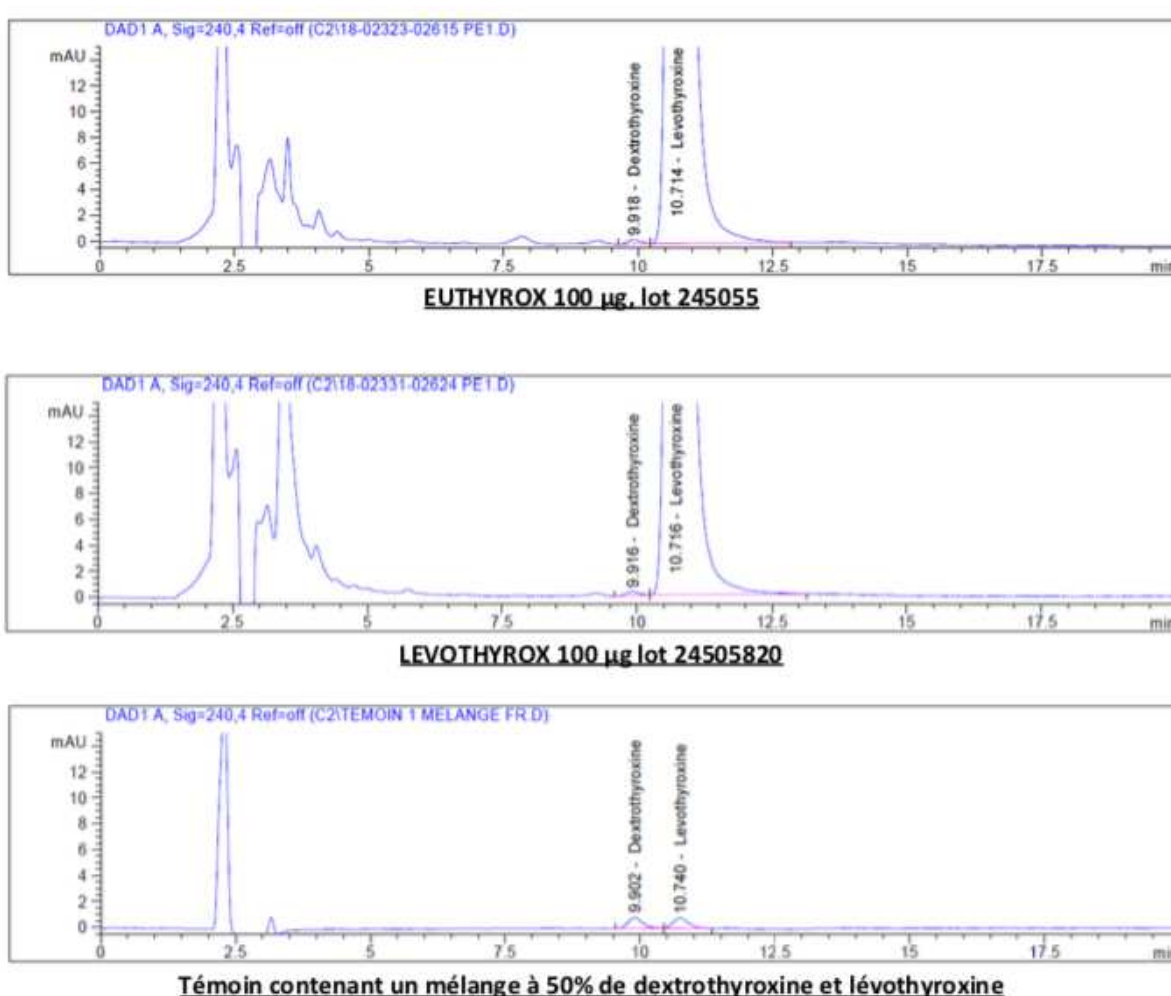
Les résultats obtenus sont les suivants :

RESULTATS			
Dénomination	N° enregistrement	N° Lot	Teneur en dextrothyroxine
LEVOTHYROX 50 µg, comprimé sécable	<a href="#">18D02330</a>	24298820	0,11%
EUTHYROX 50 mikrogramm, tabletten	<a href="#">18D02329</a>	24286720	0,14%
LEVOTHYROX 100 µg, comprimé sécable	<a href="#">18D02331</a>	24505820	0,13%
EUTHYROX 100 mikrogramm, tabletten	<a href="#">18D02323</a>	245055	0,14%
LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable	<a href="#">18D02311</a>	24367820	0,12%
EUTHYROX 150 mikrogramm, tabletten	<a href="#">18D02322</a>	24082020	0,17%

*Figure 12 : Analyse qualité n°4 - Tableau des résultats (66)*

La méthode réalisée révèle la présence de dextrothyroxine uniquement à l'état de traces de l'ordre de 0,1% dans la nouvelle comme dans l'ancienne formule, ce qui est tout à fait conforme aux spécifications attendues. La présence à l'état de traces de dextrothyroxine dans ces médicaments est attendue pour ce type de substance et ne représente pas en soi un défaut qualité ni un risque pour la santé.

Les chromatogrammes pour les spécialités Levothyrox® et Euthyrox® à la posologie de 100 µg, ainsi que celui du témoin ont été joints à l'étude :



*Figure 13 : Analyse qualité n°4 - Tableau des chromatogrammes obtenus pour les spécialités Levothyrox® et Euthyrox® (100 µg) et pour le témoin à 50% de dextrothyroxine et lévothyroxine (66)*

Comme nous pouvons le voir, les profils chromatographiques obtenus à partir des 6 spécialités sont parfaitement comparables entre Levothyrox® et Euthyrox® quant aux pics (temps de rétention et surface sous courbe) dus à la lévothyroxine et dextrothyroxine.

De plus, après avoir pris connaissance du document de l'AFMT sur les analyses qu'elle a commanditées, l'ANSM conclut que l'absence d'échantillons de référence, de mention du laboratoire responsable, ainsi que l'utilisation d'une méthodologie manifestement inappropriée à l'analyse d'un produit fini, rend l'exploitation des analyses de l'AFMT impossible (66).

Pour conclure, toutes les analyses destinées à confirmer la qualité de la nouvelle formule, réalisées par l'ANSM pour assurer une impartialité totale, se sont révélées favorables. La qualité de la nouvelle formule n'est donc pas à l'origine des nombreux effets indésirables survenus chez les patients. En parallèle plusieurs enquêtes de

pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologiques ont été réalisées par l'ANSM afin d'établir une éventuelle relation de cause à effet entre la prise de la nouvelle formule et l'apparition des cas de pharmacovigilance.

### **III.2.3. État des lieux des enquêtes de pharmacovigilance**

Pour sécuriser le passage de l'ancienne à la nouvelle formule du Levothyrox®, l'ANSM ouvre une enquête de Pharmacovigilance dès la mise sur le marché de la nouvelle formule. L'augmentation fulgurante des signalements entraînera l'ouverture de plusieurs enquêtes successives, axées dans un premier temps sur la seule molécule Levothyrox®, puis sur l'ensemble de la gamme de spécialités à base de lévothyroxine disponible sur le marché.

L'objectif de ces études n'est pas de remettre en doute l'authenticité des signes décrits chez les patients et leurs plaintes, mais d'établir une éventuelle relation de cause à effet entre le Levothyrox® NF et tous les effets indésirables signalés. Les critères d'imputabilité de signes liés à un médicament ont été pesés, réfléchis, précisés dans les « Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance » de l'AFSSAPS du 29 août 2011. La méthode officielle française est d'utilisation obligatoire en France (Bulletin officiel du ministère chargé de la santé n° 84/50, 24 janvier 1985) ; peu différente de celle de l'OMS, elle combine des critères chronologiques, séméiologiques et bibliographiques pour établir si l'imputabilité de l'effet observé est très vraisemblable, vraisemblable, plausible, douteuse ou incompatible avec une médication (67).

#### **III.2.3.1. Enquête Levothyrox® n°1 - 10 octobre 2017**

Une première enquête consistait à analyser les signalements d'effets indésirables rapportés pendant la période de fin Mars jusqu'au 15 Septembre 2017. Les premiers résultats de cette enquête ont été présentés lors du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) du 10 octobre 2017 à l'ANSM. L'étude a enregistré 14 633 signalements auprès des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), ce qui représente 0,6 % des 2,6 millions de patients traités par Levothyrox® NF.

Sur ce total, 5 062 cas ont été enregistrés de façon prioritaire dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) : il s'agit des cas dits « graves » (c'est-à-dire déclarés par les patients comme ayant des conséquences sur la vie familiale, professionnelle ou sociale) ainsi que les cas les plus documentés. Le recueil des signalements et l'enregistrement dans la BNPV ont été poursuivis et feront l'objet de publications ultérieures.

Parmi les 14 633 signalements, les effets les plus fréquemment rapportés sont : la fatigue, les maux de tête, l'insomnie, les vertiges, les douleurs articulaires et musculaires et la chute de cheveux, déjà connus avec l'ancienne formule du Levothyrox®. Cela semble confirmer la survenue de déséquilibres thyroïdiens pour

certaines patients lors du passage de Levothyrox® AF à Levothyrox® NF. En effet, tout changement de spécialité ou de formule peut modifier l'équilibre hormonal et nécessiter un réajustement du dosage, et cela peut nécessiter un certain délai pour atteindre de nouveau l'état d'équilibre. Tous les effets indésirables témoignent d'un déséquilibre thyroïdien en lien avec le changement de traitement ; aucun effet indésirable dit « nouveau » qui serait spécifique de la seule nouvelle formule n'a été retrouvé.

L'enquête se poursuit et s'élargit dans le contexte d'arrivée des nouveaux médicaments à base de lévothyroxine. Du fait de la fréquence inattendue de signalements et de certains cas de patients qui présentent à la fois des signes d'hypo ou d'hyperthyroïdie avec des dosages de TSH dans les normes attendues, le CTPV souhaite la mise en place d'un groupe de travail constitué de professionnels de santé, pharmacovigilants et patients afin de poursuivre les investigations. En parallèle, l'ANSM lance une étude de pharmaco-épidémiologie pour étudier les effets du changement de formule sur l'ensemble des patients traités (68).

### **III.2.3.2. Enquête Levothyrox® n°2 – 30 Janvier 2018**

La poursuite de l'enquête réalisée sur la période du 15 Septembre au 30 Novembre 2017 sur la base des cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) confirme que les effets indésirables rapportés avec le Levothyrox® NF sont similaires à ceux du Levothyrox® AF. Au total 12 248 cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) ont été analysés en complément des 5 062 cas déjà analysés précédemment. 90% sont des signalements déclarés par les patients.

Or, l'analyse globale des données de Pharmacovigilance ne met pas en évidence d'effets nouveaux en termes de nature et de gravité des cas. Le pourcentage de patients signalant des effets indésirables avec le Levothyrox® atteint 0,75% des patients traités depuis le début de l'enquête.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : fatigue / asthénie, céphalées, insomnie, vertiges, dépression, douleurs articulaires et musculaires, alopecie. Ces effets étaient déjà rapportés avec Levothyrox® AF avec cependant une fréquence inédite et inattendue.

Sur les 12 248 cas enregistrés dans la BNPV lors de cette nouvelle période, une attention particulière a été portée sur les 339 cas d'effets indésirables sélectionnés selon les critères de gravité suivants : décès, mise en jeu du pronostic vital, invalidité/incapacité, anomalies congénitales, hospitalisations.

Depuis le début de l'enquête de pharmacovigilance, 19 cas de décès ont été rapportés et analysés sans lien établi avec la nouvelle formule de Levothyrox.

Un cas de suicide rapporté a conduit à une analyse approfondie de 79 cas de troubles à type d'idées suicidaires sur la période. Mais les données issues des cas ne sont pas suffisamment complètes pour permettre d'établir un lien entre les effets indésirables de troubles psychiatriques avec Levothyrox® NF.

Parmi l'ensemble des cas déclarés, 4030 cas comportant une information sur le bilan thyroïdien ont été identifiés dont 1745 cas suffisamment documentés avec une chronologie de prise de Levothyrox® NF et des valeurs de TSH renseignées avant ou après le changement de formule de Levothyrox®. Ces 1745 cas ont fait l'objet d'une analyse détaillée. Cette dernière confirme la survenue possible (chez environ 1/3 des cas analysés) de déséquilibres thyroïdiens lors du passage de Levothyrox® AF au Levothyrox® NF. L'analyse montre également que 2/3 de ces patients déclarent des effets indésirables alors que leurs dosages de TSH sont dans les normes attendues. Le profil d'effets indésirables est similaire chez tous les patients en hypothyroïdie, en hyperthyroïdie ou avec une TSH dans les normes attendues.

L'analyse de l'ensemble des cas ne permet pas la mise en évidence de nouveaux effets indésirables avec le Levothyrox® NF ni de facteurs explicatifs.

Les données de cette enquête feront l'objet d'investigations complémentaires. De plus, cette enquête a ensuite été étendue aux autres spécialités à base de lévothyroxine après la mise à disposition depuis octobre 2017 d'une offre thérapeutique diversifiée pour les patients souffrant de troubles de la thyroïde (69).

### **III.2.3.3. Enquête Levothyrox® n°3 – 6 Juillet 2018**

Cette analyse a été réalisée sur la période allant du 1<sup>er</sup> Décembre 2017 au 17 avril 2018 sur la base des déclarations enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et des données issues des bases de données du laboratoire Merck.

Le pourcentage de patients signalant des effets indésirables avec Levothyrox® NF est estimé à 1,43%.

Cette troisième analyse, intégrant plus de 14.000 déclarations déclarées aux CRPV en complément des 5062 prises en compte dans l'analyse n°1 et des 12 248 dans l'analyse n°2 – confirme, au même titre que les précédentes enquêtes, que le profil clinique d'effets indésirables rapportés avec Levothyrox® NF est semblable à celui de Levothyrox® AF, mais avec une fréquence de signalement totalement inattendue. Depuis octobre 2017, une baisse très significative du nombre de signalements a été observée, et peut être notamment expliquée par la mise à disposition des alternatives thérapeutiques.

L'ensemble des données analysées sur la base des déclarations de pharmacovigilance pour Levothyrox® NF ne permet pas d'identifier d'éventuels

patients à risque et ne permet pas de proposer d'hypothèse à la survenue de ces effets indésirables (70).

#### **III.2.3.4. Enquête n°1 étendue aux autres spécialités à base de lévothyroxine – 6 Juillet 2018**

Cette enquête qui a suivi la même méthodologie que celle adoptée pour Levothyrox® NF porte sur les alternatives à base de lévothyroxine disponibles en France : Euthyrox®, L-Thyroxin Henning et Thyrofix (mises à disposition à partir d'octobre 2017) ainsi que L-Thyroxine Serb et Euthyral. L'analyse des données a été réalisée jusqu'au 31 mars 2018.

Au total, 908 déclarations de pharmacovigilance pour ces cinq spécialités à base de lévothyroxine ont été analysées. Les trois-quarts des déclarations concernaient des patients nouvellement traités par L-Thyroxin Henning ou Euthyrox®, ce qui apparaît cohérent avec les fréquences respectives d'utilisation de ces différentes spécialités. Les effets indésirables rapportés sont similaires à ceux déclarés avec Levothyrox® NF. L'analyse de ces données ne met pas en évidence, à ce stade, de signal particulier de Pharmacovigilance avec les autres spécialités à base de lévothyroxine (70).

#### **III.2.3.5. Enquête n°4 Levothyrox® et enquête n°2 étendue aux autres spécialités à base de lévothyroxine – 28 janvier 2020**

La dernière analyse de pharmacovigilance portant sur le Levothyrox® NF et sur les autres médicaments à base de lévothyroxine a été présentée le 28 janvier 2020 lors d'un Comité scientifique permanent (CSP) « Surveillance et pharmacovigilance ». Les membres du comité de suivi des médicaments à base de lévothyroxine piloté par la Direction Générale de la Santé (DGS), associant professionnels de santé et associations de patients, étaient conviés à cette présentation.

L'analyse, réalisée par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lyon, a porté sur les cas graves notifiés en France entre avril 2018 et août 2019. Elle conclue à une diminution importante de la notification des cas graves pour le Levothyrox® NF (-90%) et pour les autres médicaments à base de lévothyroxine (-67%). L'analyse ne met pas en évidence de signal particulier de pharmacovigilance.

#### **III.2.3.6. Étude de pharmaco-épidémiologie**

Dans le cadre de la surveillance des spécialités à base de lévothyroxine, l'ANSM a lancé en octobre 2017 une étude de pharmaco-épidémiologie, composée de deux volets, sur la base des données de l'Assurance Maladie.



### **III.2.3.6.1. Premier volet – Mai 2018**

En mai 2018, l'ANSM a présenté le premier volet de l'étude de pharmaco-épidémiologie, lors du 4<sup>e</sup> Comité de suivi des médicaments à base de lévothyroxine. L'objectif était de décrire les caractéristiques et l'état de santé des patients passés du Levothyrox® AF au Levothyrox® NF entre mars et juin 2017.

Ce premier volet a notamment mis en évidence que la population traitée en France par le Levothyrox® est composée à 85% de femmes, avec une moyenne d'âge de 64 ans.

Le passage à la nouvelle formule s'est déroulé majoritairement au mois de mai. Ce passage n'a pas été associé à une modification notable de la dose moyenne. Concernant les dosages de TSH, après 4 mois on observe une augmentation de leur fréquence chez les patients passés à la nouvelle formule du Levothyrox® en mai-juin 2017 (71).

### **III.2.3.6.2. Second volet – Décembre 2018**

Les résultats du deuxième volet de l'étude ont été présentés en décembre 2018, lors du 5<sup>e</sup> Comité de suivi. L'objectif était d'évaluer l'impact du passage à la nouvelle formule du Levothyrox® sur la santé des personnes traitées par lévothyroxine.

Les résultats de ce second volet ne mettent pas en évidence d'augmentation de problèmes de santé graves (décès, hospitalisations ou arrêts de travail d'au moins 7 jours) en lien avec la prise du Levothyrox® NF.

Ils montrent en revanche une augmentation notable des recours aux soins en médecine de ville parmi les personnes ayant utilisé le Levothyrox® NF en 2017. Cette hausse, estimée à 360 000 consultations supplémentaires (+2%), a tout particulièrement concerné les recours auprès de médecins généralistes et d'endocrinologues. Elle s'est concentrée sur la période d'août à octobre 2017. Cette augmentation était attendue au regard du type de symptômes rapportés par les patients et de la nécessité d'un ajustement des traitements par leur médecin. Les renouvellements de traitements chroniques (psychotropes, antihypertenseurs, hypolipémiants) ont légèrement augmenté dans les mois suivant l'initiation du Levothyrox® NF (71).

### **III.2.4 Mission Information et Médicaments**

A l'occasion du changement de formule du Levothyrox®, certaines difficultés dans l'information sur les médicaments en France apportée aux patients et aux professionnels de santé ont ainsi été mises en lumière. Ce constat a également été confirmé par la mission parlementaire « Flash » sur le Levothyrox®, menée par le député Jean-Pierre Door, à la demande de la Commission des Affaires Sociales de

l'Assemblée Nationale. En effet, elle appelle à rénover les dispositifs d'information et préconise que ceux-ci s'adressent plus directement aux patients (72).

Au vu de ces constats, Agnès BUZIN, ministre de la Santé décide de mettre en place une mission pour améliorer l'information des patients et des professionnels de santé sur les médicaments, qui devra s'axer sur une information des patients plus adaptée, rapide, loyale, pertinente, objective et de qualité pour guider les patients dans leur prise en charge. L'information des professionnels de santé, en particulier des prescripteurs et des dispensateurs de médicaments, est également une nécessité de premier plan tant pour garantir la qualité de la prise en charge que pour protéger la chaîne de confiance qui doit lier les acteurs du soin entre eux. L'information des patients et des professionnels doit également intégrer les nouveaux modes et canaux de communication à grande audience (réseaux sociaux, médias numériques, etc.)

La mission prend ainsi effet le 1<sup>er</sup> Décembre 2017 et est composée de personnes qualifiées avec une parité société civile/professionnels de santé. Elle est coprésidée par le Dr Gerald KIERZEK, médecin urgentiste et chroniqueur radio et par Magali LEO juriste chargée de mission au Collectif inter-associatif sur la santé. Cette mission d'information auditionnera l'ensemble des parties prenantes, à savoir les professionnels de santé, les associations de patients, les agences sanitaires, les directions d'administration centrale, les médias et les industriels. Leur rapport est attendu pour la fin du mois de mai 2018.

Le rapport est finalisé le 1<sup>er</sup> juin 2018 et rendu public sur le site internet du Ministère des Solidarités et de la Santé le 3 Septembre 2018 (73).

### **Centralisation des données de santé**

Dans son rapport, la mission propose de créer une plateforme « Médicament Info Service » qui permettrait de proposer une source unique d'information publique sur le médicament en s'appuyant sur sante.fr, le service public d'information en santé, et en y intégrant la Base de Données Publique des Médicaments et les informations du site médicaments.gouv.fr. Cela permettrait de centraliser une information aujourd'hui fragmentée et insuffisamment orientée vers ses utilisateurs.

Sur le modèle d'autres plateformes (notamment Tabac Info Service), "Médicament info service" serait un site d'information de référence sur le médicament conçu pour répondre aux questions générales que peuvent se poser les usagers et prescripteurs. Il informerait aussi en temps réel sur les actualités "chaudes" et points de vigilance relatifs à certains médicaments particuliers.

### **Dossiers santé dématérialisés**

La mission met l'accent sur l'importance d'optimiser et faciliter la coordination des soins entre les prescripteurs et les pharmacies d'officine en améliorant l'information faite au grand public sur l'existence et l'intérêt des dossiers santé dématérialisés (Dossier Pharmaceutique, Dossier Médical Partagé). De plus, le Dossier Médical

Partagé (DMP) est généralisé par l'Assurance maladie sur l'ensemble du territoire national à compter d'octobre 2018.

### **Communication d'urgence confiée à l'ANSM**

Elle exprime également la volonté de confier la communication d'urgence en cas d'alerte portant sur un médicament à l'ANSM, qui repose sur le centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (CASAR) mis en place fin 2017.

### **Mobilisation rapide**

Assurer une mobilisation rapide des professionnels de santé en cas d'alerte en étendant progressivement l'outil d'alerte DGS-Urgent à l'ensemble des professionnels de santé exerçant dans le secteur libéral.

### **Améliorer la transparence**

La mission recommande de renforcer à la fois la transparence des procédures relatives au médicament et d'adopter diverses mesures pour positionner adéquatement les acteurs du secteur : un meilleur accès aux données devrait être mis en place, et devrait inclure la présence de membres d'associations d'usagers, notamment au Comité Économique des Produits de Santé (CEPS). Il devrait aussi être attendu des industriels une meilleure transparence sur les pratiques autorisées, en particulier en matière d'information aux professionnels de santé et de visite médicale, sans toutefois modifier les règles actuelles (notamment sur l'interdiction de communication sur les médicaments envers les patients).

Une application plus "effective" du *Sunshine Act* à la française, qui prévoit une transparence des avantages et conventions accordés par les industriels, est aussi prônée.

### **Améliorer la pharmacovigilance**

La pharmacovigilance fait partie des améliorations attendues, en particulier sur le suivi en vie réelle des médicaments, qui demeure très insuffisant malgré les risques que présentent nombre d'entre eux. La mission suggère d'utiliser, et pas seulement en cas d'événement grave, les remontées de terrain issues des professionnels de santé, des patients et des associations de patients. Ces derniers doivent être reconnus comme étant des acteurs clés et écoutés dans le cadre du suivi en vie réelle.

Enfin, la mission évoque la création d'une cellule appelée "Vigimédicament" pour structurer le process d'anticipation et de gestion de crise. Elle réunirait les professionnels de santé, les associations de patients et les industriels du médicament. Cette instance aurait vocation à déterminer les critères qui permettent d'attribuer en amont un score de risque aux décisions prises par les autorités publiques. En cas de crise avérée, la communication devrait dépendre d'une seule personne, à savoir le président de Vigimédicament ou le directeur général de la Santé (74).

### **III.2.5. Amélioration du système de Pharmacovigilance existant**

Cette crise devrait faire réagir les instances mais aussi l'ensemble des acteurs impliqués afin qu'un tel événement ne se reproduise plus. Pour cela différentes mesures seraient à mettre en place.

#### ***Portail spécifique de déclaration***

Tout d'abord en ce qui concerne le portail internet de signalement des effets indésirables, ce dernier est complexe et de nombreux patients ont renoncé à déclarer des effets indésirables, ce qui est anormal. Il est indispensable, au vu du nombre de patients concernés, que le système de déclaration soit simple et intuitif. De plus, l'ANSM aurait dû activer un dispositif spécifique de pharmacovigilance dès l'introduction de la nouvelle formule du Levothyrox®, compte tenu de l'importance du public concerné.

#### ***Information médicale diffusée par le laboratoire***

Une autre alternative serait la possibilité pour le laboratoire modifiant une spécialité prise de manière chronique, de diffuser par voie de presse ou par l'intermédiaire d'associations de patients, une information médicale détaillée de type questions-réponses, élaborée sous le strict contrôle des autorités de santé.

#### ***Information ciblée vers chaque patient***

De plus, l'envoi d'une information ciblée aux patients prenant quotidiennement une spécialité dans le cadre de leur maladie chronique serait également une solution. Ce sont aujourd'hui les Caisses Nationales d'Assurance Maladie (CNAM) qui détiennent ces données (18).

#### ***Plateforme de veille des réseaux sociaux***

Il existe aussi des initiatives publiques et privées destinées à améliorer les actuels systèmes de Pharmacovigilance. En effet, la surveillance des réseaux sociaux constitue un nouvel axe pour la détection de signaux de Pharmacovigilance et de mésusage. Des plateformes de tracking d'effets indésirables sur les réseaux sociaux à visée commerciale ou académique se développent sur le marché. Certaines de ces plateformes prennent en considération l'hétérogénéité de l'information non structurée disponible sur internet : lexique spécifique au grand public, les effets indésirables, le mésusage et l'observance, grâce à la technologie du « text-mining » ou encore du « datamining ». Ces dernières pourraient être en mesure de faire émerger des signaux potentiels liés à l'utilisation des médicaments.

#### ***Vigi4MED en France***

L'ANSM a notamment lancé un appel à projet visant à développer des méthodes de détection et d'évaluation du niveau de pertinence des signaux provenant de ces plateformes.

Un projet appelé **Vigi4MED** (Vigilance dans les forums médicament) a notamment été retenu par l'ANSM. Il a pour objectif de faire l'analyse des commentaires des patients à partir des réseaux sociaux comme source d'information sur la tolérance et l'utilisation des médicaments.

Les messages seront évalués du point de vue de leur intérêt potentiel (caractère inattendu et grave de l'effet indésirable) et de leur qualité (présence d'informations en nombre suffisant pour permettre une imputabilité satisfaisante des cas rapportés sur internet). Il convient de vérifier la vraisemblance de l'effet indésirable en tenant compte du langage des patients qui peut différer par certains aspects du langage médical, et que le même effet indésirable n'est pas décrit sur plusieurs sites différents.

Les résultats de ce projet ont été publiés en 2018 et concluent que les données de sécurité présentes sur les forums sont moins complètes que celles disponibles sur la base de données française de Pharmacovigilance, et concernent généralement les effets indésirables les moins graves. Néanmoins c'est une source complémentaire d'informations non négligeable car de nombreux effets indésirables inattendus ont été découverts (75).

### ***WEB-RADR en Europe***

Le projet WEB-RADR 1 lancé en septembre 2014 visait à utiliser l'influence des nouvelles technologies à des fins de pharmacovigilance. Dans le cadre de ce projet, plusieurs applications mobiles ont été développées permettant aux patients et aux professionnels de santé de signaler les effets indésirables des médicaments et de recevoir des informations mises à jour et des alertes ponctuelles sur leur traitement.

Ces applications mobiles ont d'abord été développées de manière spécifique pour chaque pays (Royaume-Uni, Pays-Bas et Croatie). Par la suite une version générique multi-pays dénommée « Med Safety » a pu être lancée au Burkina Faso, en Zambie, en Arménie, au Ghana, en Éthiopie et au Botswana.

L'application permettait la déclaration spontanée des effets indésirables d'un médicament, basé sur un formulaire de déclaration simplifié. Le formulaire contenait des questions sur le patient, le ou les médicaments incriminés, les effets indésirables et les antécédents médicaux.

Les conclusions tirées de cette application sont qu'elle offre une nouvelle voie de signalement spontané qui s'avère prometteuse pour attirer les signalements des patients et qui pourrait devenir un outil important à l'avenir. Les données démographiques des patients sont similaires à celles des voies conventionnelles, la qualité des rapports est suffisante malgré un formulaire de rapport simplifié, et les rapports de l'application montrent qu'ils peuvent contribuer à la détection des signaux (76).

Le projet WEB-RADR 2, quant à lui, a été lancé en septembre 2018 et visait à exploiter les données de WEB-RADR 1 et à faire passer l'application à un niveau supérieur en rendant ses fonctionnalités disponibles par le biais d'interfaces de programmation d'applications afin de permettre à des organisations tierces d'intégrer les fonctionnalités de la plateforme WEB-RADR dans leurs propres systèmes, applications et sites web. L'objectif concret était de déterminer si les médias sociaux pouvaient être utilisés pour identifier les effets indésirables des médicaments.

Pour ce faire, l'équipe a étudié quelque 4,2 millions de tweets et de messages Facebook ainsi que plus de 42 000 messages provenant de plus de 400 forums de patients en ligne. Dans l'ensemble, ils ont conclu que les médias sociaux, tels que Facebook et Twitter, ne sont pas recommandés pour détecter les problèmes de sécurité potentiels. Toutefois, les médias sociaux peuvent s'avérer utiles dans certains domaines de niche, comme l'exposition aux médicaments pendant la grossesse et le mésusage des médicaments (77).

Pour conclure, l'émergence du numérique a amorcé la nécessité de la refonte complète du système de Pharmacovigilance qui passe par la prise en compte des réseaux sociaux et des objets connectés. De nombreuses recherches sont en cours à l'échelle internationale avec un mot d'ordre commun : le patient, acteur essentiel de la Pharmacovigilance.

## Conclusion

Au cours des dernières décennies, l'augmentation du nombre de signalements de pharmacovigilance a été liée à des changements de formulation de la lévothyroxine dans différentes régions du monde. Cependant, ce changement était nécessaire en vue de garantir une teneur en substance active plus constante d'un lot à l'autre, et également au sein d'un même lot, et ce pendant toute la durée de conservation du produit.

En France, la communication sur ce changement de formule n'a pas été suffisante de la part des autorités, et les effets indésirables suscités chez les patients ont été trop longtemps sous-estimés. De plus, les médias ont largement répercuté les plaintes de patients, d'associations de malades et des personnalités influentes. Le terme de « scandale du Levothyrox® » est apparu à la une de plusieurs quotidiens et émissions télévisées, ce qui a attisé la défiance des patients vis-à-vis des laboratoires pharmaceutiques. Les déclarations rassurantes des sociétés savantes n'ont pourtant eu que très peu d'échos. Les profits de l'industrie pharmaceutique et sa collusion avec le monde médical ont été plébiscités et amplifiés, il a donc été difficile pour le public de s'y reconnaître. De, plus, la situation de monopole du Levothyrox® a, durant cette crise, démontré sa dangerosité devant l'absence d'alternatives. Ainsi les patients se sont sentis piégés.

Pourtant les diverses enquêtes de pharmacovigilance, pharmaco-épidémiologiques et analyses qualité réalisées par l'ANSM n'ont pas permis d'établir un lien de causalité entre le changement de formule et l'apparition des nombreux signalements. L'influence collective, de par le concept de l'effet nocebo et de psychologie sociale, a notamment pu favoriser l'apparition d'effets indésirables chez certains patients mais cela n'est pas la seule explication. Nous pouvons notamment nous interroger sur la représentativité de l'étude de bioéquivalence moyenne qui n'a pas permis de mettre en exergue les disparités individuelles.

À cet égard, la "crise du Levothyrox®" a soulevé des questions et des problèmes importants qui doivent être pris en compte et retravaillés afin d'optimiser l'utilisation des ressources du système de Pharmacovigilance et d'améliorer la communication à l'avenir.





## Bibliographie

1. Wémeau J-L. Les maladies de la thyroïde. Elsevier Masson; 2012. 669 p.
2. Leclère J. La thyroïde: des concepts à la pratique clinique. Amsterdam: Elsevier; 2001.
3. Thyroxine (totale et libre) et tri-iodothyronine.pdf [Internet]. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.sfmn.org/images/pdf/GroupesDeTravail/GT\\_BiologieSpecialisee/Thyroxine-et-tri-iodothyronine.pdf](https://www.sfmn.org/images/pdf/GroupesDeTravail/GT_BiologieSpecialisee/Thyroxine-et-tri-iodothyronine.pdf)
4. Widmaier EP, Raff H, Strang KT, Widmaier EP, Vander AJ. Physiologie humaine: les mécanismes du fonctionnement de l'organisme : Vander. 2013.
5. Faure S. Hormones thyroïdiennes. Actualités Pharmaceutiques. 1 oct 2012;51(519):49-52.
6. Hypothyroïdie - Troubles endocriniens et métaboliques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/troubles-thyro%C3%AFdiens/hypothyro%C3%AFdie>
7. L'ANSM publie un état des lieux de l'utilisation de la lévothyroxine en France - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-un-etat-des-lieux-de-l-utilisation-de-la-levothyroxine-en-France-Point-d-Information>
8. Médecine Sorbonne Université - Chapitre 6 : Les Hypothyroïdies [Internet]. [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.6.html#ID-140>
9. Symptômes et bilan d'une hypothyroïdie [Internet]. [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hypothyroidie/symptomes-diagnostic-evolution>
10. Bergmann P. Que nous apportent les différents examens biologiques et l'imagerie en pathologie thyroïdienne ? Rev Med Brux. 2012;8.
11. hypothyroidie\_fruste\_-synthese\_vf.pdf [Internet]. [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/hypothyroidie\\_fruste\\_-synthese\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/hypothyroidie_fruste_-synthese_vf.pdf)
12. ANSM : Répertoire des spécialités pharmaceutiques - LEVOTHYROX 50 microgrammes, comprimé sécable [Internet]. [cité 4 juin 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65143010&typedoc=R&ref=R0343373.htm>
13. Avis Commission de la Transparence : L-THYROXINE SERB.pdf [Internet]. [cité 4 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13060\\_LTHYROXINE\\_SERB\\_RI\\_Avis2\\_CT-13060.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13060_LTHYROXINE_SERB_RI_Avis2_CT-13060.pdf)
14. Avis Commission de la Transparence : EUTHYRAL, comprimé sécable - 30 novembre 2011 [Internet]. [cité 4 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-01/euthyral\\_30-11-2011\\_avis\\_ct11165.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-01/euthyral_30-11-2011_avis_ct11165.pdf)
15. Avis Commission de la Transparence : CYNOMEL 0,025 mg, comprimé sécable - 15 octobre 2014.pdf [Internet]. [cité 4 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13014\\_CYNOMEL\\_RI\\_Avis1\\_CT13014.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13014_CYNOMEL_RI_Avis1_CT13014.pdf)
16. Pulce M. COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE- Compte rendu de la réunion du mardi 27 mars 2012. 2012;16.
17. Revue prescrire. Lévothyroxine : des troubles prévisibles causés par un changement de formulation. nov 2017;37(409):827-8.
18. Mission « flash » sur le Levothyrox - Communication de M. Jean-Pierre Door - Mardi

- 31 Octobre 2017 [Internet]. [cité 4 juin 2020]. Disponible sur: [http://www2.assemblee-nationale.fr/static/15/commissions/CAffSoc/Mission-flash\\_crise\\_du\\_Levothyrox\\_20171031.pdf](http://www2.assemblee-nationale.fr/static/15/commissions/CAffSoc/Mission-flash_crise_du_Levothyrox_20171031.pdf)
19. Note d'analyse sur les données des excipients (mannitol et acide citrique) (15/09/2017) [Internet]. [cité 4 juin 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/7751ed2213d09387c6dbe72d65682ce0.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7751ed2213d09387c6dbe72d65682ce0.pdf)
20. PubChem. beta-Lactose [Internet]. [cité 4 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6134>
21. Rowe et al. - 2006 - Handbook of pharmaceutical excipients edited by R.pdf [Internet]. [cité 4 juin 2020]. Disponible sur: <https://gmpua.com/RD/RD/HandbookPharmaceutical%20Excipients.pdf>
22. Les excipients à effet notoire - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 4 juin 2020]. Disponible sur: <https://eukasante.vidal.fr/medicaments/prendre-traitement/excipients-effet-notoire.html>
23. Di Costanzo M, Berni Canani R. Lactose Intolerance: Common Misunderstandings. ANM. 2018;73(4):30-7.
24. Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. International Journal of Pharmaceutics. 2 oct 2003;264(1):35-43.
25. Analyse des recommandations de la MHRA : « Levothyroxine Tablet Products : a Review of Clinical & Quality Considerations » Janvier 2013 [Internet]. [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/9a9b79e93e1b2adce9f1cbe6a5cf13d4.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9a9b79e93e1b2adce9f1cbe6a5cf13d4.pdf)
26. Mouly S, Roustit M, Bagheri H, Perault-Pochat M-C, Molimard M, Bordet R. The French Levothyrox® crisis: We did the best we could but.... Therapies. 1 juin 2019;74(3):431-5.
27. Pharmacokinetic assessment of a generic application : Levothyrox [Internet]. [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/2913989e26e03e047298805f6da905e8.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2913989e26e03e047298805f6da905e8.pdf)
28. Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P, Kahaly GJ. New levothyroxine formulation meeting 95–105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. Current Medical Research and Opinion. 1 févr 2017;33(2):169-74.
29. Avis Commission de la Transparence : levothyroxine sodique - 22 mars 2017.pdf [Internet]. [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16064\\_LEVOTHYROX\\_QD\\_INS\\_Avis2\\_CT16064.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16064_LEVOTHYROX_QD_INS_Avis2_CT16064.pdf)
30. DHPC - 27 Février 2017 LEVOTHYROX® (levothyroxine) comprimés sécables nouvelle formule : suivi des patients à risque pendant la période de transition [Internet]. [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/26c6fe987bcf7c9d6b211ec3fbcec9cb.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/26c6fe987bcf7c9d6b211ec3fbcec9cb.pdf)
31. Levothyrox (lévothyroxine) : changement de formule et de couleur des boîtes - Point d'Information actualisé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Levothyrox-levothyroxine-changement-de-formule-et-de-couleur-des-boites-Point-d-Information-actualise>
32. Levothyrox (lévothyroxine) : changement de formule et de couleur des boîtes - Point d'Information actualisé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des

- produits de santé [Internet]. [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Levothyrox-levothyroxine-changement-de-formule-et-de-couleur-des-boites-Point-d-Information-actualise>
33. Enquête officielle Levothyrox® Comité technique de pharmacovigilance du 10/10/2017 - ANSM. 2017;
  34. L-Thyroxine Serb en solution buvable : délivrance réservée aux patients pour lesquels il n'y a pas d'alternative à la solution buvable - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-Thyroxine-Serb-en-solution-buvable-delivrance-reservee-aux-patients-pour-lesquels-il-n-y-a-pas-d-alternative-a-la-solution-buvable-Point-d-Information>
  35. Médicament Levothyrox : une plainte contre X pour « mise en danger de la vie d'autrui » [Internet]. Sciences et Avenir. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/medicament-levothyrox-une-plainte-contre-x-pour-mise-en-danger-de-la-vie-d-autrui\\_116369](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/medicament-levothyrox-une-plainte-contre-x-pour-mise-en-danger-de-la-vie-d-autrui_116369)
  36. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Agnès Buzyn annonce la diversification de l'offre de médicaments pour les patients atteints de troubles thyroïdiens [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/agnes-buzyn-annonce-la-diversification-de-l-offre-de-medicaments-pour-les>
  37. Levothyrox® (levothyroxine) comprimés sécables nouvelle formule : suivi des patients à risque pendant la période de transition - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Levothyrox-R-levothyroxine-comprimés-secables-nouvelle-formule-suivi-des-patients-a-risque-pendant-la-periode-de-transition-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
  38. Ancienne formule du Levothyrox® sur prescription médicale - actualités | Merck France [Internet]. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.merckgroup.com/fr-fr/news/levothyrox-ancienne-formule-sur-prescription-medicale.html>
  39. Code de la santé publique - Article L5122-6. Code de la santé publique.
  40. Research C for DE and. FDA Acts to Ensure Thyroid Drugs Don't Lose Potency Before Expiration Date. FDA [Internet]. 11 mars 2018 [cité 21 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-acts-ensure-thyroid-drugs-dont-lose-potency-expiration-date>
  41. Saladini O, Motyka S, Luauté J-P. Crise du Levothyrox ® : également un Phénomène Psychogénique Collectif ? /data/revues/00034487/v176i9/S0003448718302658/ [Internet]. 1 nov 2018 [cité 21 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1253431>
  42. Fliers E, Demeneix B, Bhaseen A, Brix TH. European Thyroid Association (ETA) and Thyroid Federation International (TFI) Joint Position Statement on the Interchangeability of Levothyroxine Products in EU Countries. Eur Thyroid J. oct 2018;7(5):238-42.
  43. AFMPS : L-Thyroxine DHPC à destination des médecins.pdf [Internet]. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/downloads/L-Thyroxine%20HCP%20FR%20m%C3%A9decins.pdf>
  44. Thèmes d'actualité économiques, politiques et sociaux - Vuibert. La gestion des crises sanitaires [Internet]. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.vuibert.fr/system/files/ressources/fichier/2016/1316/9782311203615-gestion-crise-sanitaire-themes-actu-sanitaire.pdf>
  45. Quatorze signalements de décès de patients prenant du Levothyrox. Le Monde.fr

- [Internet]. 30 nov 2017 [cité 21 juin 2020]; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/securite-sanitaire/article/2017/11/30/quatorze-signalements-de-deces-pour-le-levothyrox\\_5222358\\_1655380.html](https://www.lemonde.fr/securite-sanitaire/article/2017/11/30/quatorze-signalements-de-deces-pour-le-levothyrox_5222358_1655380.html)
46. Gabielkov M, Ramachandran A, Chaintreau A, Legout A. Social Clicks: What and Who Gets Read on Twitter? In 2016 [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: <https://hal.inria.fr/hal-01281190>
  47. Lettre de pétition des associations de patients atteints de maladies de la thyroïde contre le changement de formule du Levothyrox®. 2018.
  48. Concordet D, Gandia P, Montastruc J-L, Bousquet-Mélou A, Lees P, Ferran A, et al. Levothyrox® New and Old Formulations: Are they Switchable for Millions of Patients? Clin Pharmacokinet. 1 juill 2019;58(7):827-33.
  49. Wartolowska K. The nocebo effect as a source of bias in the assessment of treatment effects. F1000Res [Internet]. 11 mars 2019 [cité 23 août 2020];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6635979/>
  50. Benvenga S, Carlé A. Levothyroxine Formulations: Pharmacological and Clinical Implications of Generic Substitution. Adv Ther. 2019;36(Suppl 2):59-71.
  51. Les patients disposeront de nouveaux médicaments à base de lévothyroxine en pharmacie à partir d'octobre 2017 - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Les-patients-disposeront-de-nouveaux-médicaments-a-base-de-levothyroxine-en-pharmacie-a-partir-d-octobre-2017-Communiqué>
  52. 17 novembre 2017 - Communiqué de presse : La diversification de l'offre thérapeutique pour les patients souffrant de troubles de la thyroïde est mise en place [Internet]. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/733fa5a933f2b71c64e7e013fe0d3f77.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/733fa5a933f2b71c64e7e013fe0d3f77.pdf)
  53. Répertoire des médicaments génériques - Décision du 18/09/2019. :45.
  54. Répertoire des médicaments génériques - Décision du 22/11/2017. :16.
  55. Autorisations de mise sur le marché : Décisions accordées en Janvier 2018 [Internet]. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/1143edad42e7d9e0ec53620cf2c3ef6.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1143edad42e7d9e0ec53620cf2c3ef6.pdf)
  56. Autorisations de mise sur le marché Décisions accordées en Février 2018 [Internet]. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a4e2911d56aa4e44f85b5527b9caf3dc.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a4e2911d56aa4e44f85b5527b9caf3dc.pdf)
  57. Autorisations de mise sur le marché Décisions accordées en Mars 2018 [Internet]. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/d149ca67071f8148f75a04ec08b9a428.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d149ca67071f8148f75a04ec08b9a428.pdf)
  58. ANSM. Autorisations de mise sur le marché Décisions accordées en Septembre 2018.
  59. Autorisations de mise sur le marché : Décisions accordées en Novembre 2018 [Internet]. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/e1a62ebc7adfcbe32d633d348c0647cc.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e1a62ebc7adfcbe32d633d348c0647cc.pdf)
  60. Communiqué de presse : En raison de la fin de distribution d'Euthyrox® prévue en septembre 2020, les autorités sanitaires encouragent les patients à anticiper cette évolution avec leur médecin traitant. :1.
  61. « CRISE SANITAIRE » du LEVOTHYROX... PEUT-ÊTRE, ENFIN, UNE

EXPLICATION RATIONNELLE ? – Association française des malades de la thyroïde [Internet]. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.asso-malades-thyroïde.fr/wordpress/index.php/2018/06/14/crise-sanitaire-du-levothyrox-peut-etre-enfin-une-explication-rationnelle/>

62. ANSM. Contrôles de la Nouvelle Formule de LEVOTHYROX commercialisée à partir de Mars 2017 - Note de synthèse 17-A-0333. 2017 sept.
63. ANSM. Recherche des impuretés élémentaires dans les spécialités commercialisées en France à base de lévothyroxine - Note de synthèse 17-A-0349. 2018 janv.
64. Analyse par spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif (ICP-MS) [Internet]. IRAMIS. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: [http://iramis.cea.fr/Phocea/Vie\\_des\\_labos/Ast/ast\\_sstechnique.php?id\\_ast=348](http://iramis.cea.fr/Phocea/Vie_des_labos/Ast/ast_sstechnique.php?id_ast=348)
65. ANSM. Recherche de butylhydroxytoluène (BHT) dans les spécialités LEVOTHYROX et EUTHYROX 150 mg, comprimés sécables - note de synthèse 18-A-0357. 2018 févr.
66. ANSM. Recherche de dextrothyroxine dans les spécialités LEVOTHYROX et EUTHYROX, comprimés sécables - Note de synthèse 18-A-0389. 2018 juill.
67. Wémeau J-L, Ladsous M. Lévothyrox ® : les enseignements d'une polémique insensée. /data/revues/07554982/v46i10/S0755498217304682/ [Internet]. 23 nov 2017 [cité 21 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1179662>
68. ANSM. Point d'actualité sur le Levothyrox et les autres médicaments à base de lévothyroxine - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Point-d-actualite-sur-le-Levothyrox-et-les-autres-medicaments-a-base-de-levothyroxine-Communique>
69. Rapport du 25/01/2018 Enquête officielle LEVOTHYROX® présenté en Comité technique de Pharmacovigilance le 30 janvier 2018 [Internet]. [cité 22 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/var/anism\\_site/storage/original/application/7181268ac5a247ed769ea6b961d21232.pdf](https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/7181268ac5a247ed769ea6b961d21232.pdf)
70. L'ANSM publie les résultats des enquêtes nationales de pharmacovigilance sur les spécialités à base de lévothyroxine - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/L-ANSM-publie-les-resultats-des-enquetes-nationales-de-pharmacovigilance-sur-les-specialites-a-base-de-levothyroxine-Communique>
71. ANSM. Levothyrox et médicaments à base de lévothyroxine [Internet]. [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Levothyrox-et-medicaments-a-base-de-levothyroxine/A-quoi-servent-les-medicaments-contenant-de-la-levothyroxine/\(offset\)/0#:~:text=A%20quoi%20servent%20les%20m%C3%A9dicaments%20contenant%20de%20la%20%C3%A9vothyroxine%20%3F,%2C%20humeur%2C%20etc.\)](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Levothyrox-et-medicaments-a-base-de-levothyroxine/A-quoi-servent-les-medicaments-contenant-de-la-levothyroxine/(offset)/0#:~:text=A%20quoi%20servent%20les%20m%C3%A9dicaments%20contenant%20de%20la%20%C3%A9vothyroxine%20%3F,%2C%20humeur%2C%20etc.))
72. ANSM. Comité d'Interface avec les Associations de Patients et d'Usagers du Système de Santé - Réunion du 30 novembre 2017. 2017;29.
73. Buzyn MA. Remise du rapport sur « l'amélioration de l'information des usagers et des professionnels de santé sur le médicament » : Agnès BUZYN s'engage pour une information plus accessible, plus claire et plus réactive sur le médicament. 3 sept 2018;2.
74. Mission Information et Médicaments : RAPPORT SUR L'AMÉLIORATION DE L'INFORMATION DES USAGERS ET DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ SUR LE MÉDICAMENT [Internet]. [cité 22 juin 2020]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/180903\\_-\\_mim\\_rapport.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/180903_-_mim_rapport.pdf)
75. Karapetiantz P, Bellet F, Audeh B, Lardon J, Leprovost D, Aboukhamis R, et al.

Descriptions of Adverse Drug Reactions Are Less Informative in Forums Than in the French Pharmacovigilance Database but Provide More Unexpected Reactions. *Front Pharmacol.* 2018;9:439.

76. Oosterhuis I, Taavola H, Tregunno PM, Mas P, Gama S, Newbould V, et al. Characteristics, Quality and Contribution to Signal Detection of Spontaneous Reports of Adverse Drug Reactions Via the WEB-RADR Mobile Application: A Descriptive Cross-Sectional Study. *Drug Saf.* 1 oct 2018;41(10):969-78.

77. van Stekelenborg J, Ellenius J, Maskell S, Bergvall T, Caster O, Dasgupta N, et al. Recommendations for the Use of Social Media in Pharmacovigilance: Lessons from IMI WEB-RADR. *Drug Saf.* 1 déc 2019;42(12):1393-407.

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

**Nom :** DUBOIS-BEAUSSART  
**Prénom :** Camille

**Titre de la thèse** 2020 : État des lieux de la crise sanitaire du Levothyrox®

**Mots-clés** Levothyrox® ; hypothyroïdie ; hormones thyroïdiennes ; thyroïde ; changement de formule ; excipients ; bioéquivalence ; ANSM ; lévothyroxine ; stabilité ; crise sanitaire ; crise médiatique ; pharmacovigilance.

**Résumé** Le Levothyrox® est une spécialité à base de lévothyroxine sodique autorisé depuis plus de 30 ans en France. Il est indiqué en première intention chez les patients atteints d'hypothyroïdie. Afin de garantir une stabilité plus importante de la teneur en principe actif tout au long de la durée de conservation du médicament, le laboratoire Merck a réalisé, à la demande de l'ANSM, une modification de la formule de LEVOTHYROX®. En mars 2017, la nouvelle formule du LEVOTHYROX®, dont le lactose a été remplacé par du mannitol et de l'acide citrique, a été mise à disposition en France.

Bien que la nouvelle formule ait été démontrée bioéquivalente à l'ancienne, ce changement a suscité de nombreux signalements de pharmacovigilance provoquant une véritable crise sanitaire en France. Les différentes études de stabilité et enquêtes de pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologie réalisées par l'ANSM n'ont pourtant pas permis d'établir une relation de cause à effet entre le changement de formule et l'apparition des effets indésirables survenus chez les patients. Cependant, la communication n'a pas été suffisante de la part des autorités, de plus, les effets indésirables des patients ont été trop longtemps sous-estimés et le monopole du Levothyrox® a également démontré sa dangerosité devant l'absence d'alternatives thérapeutiques.

Les manquements durant ce changement de formule et les différentes actions mises en œuvre pour y remédier ont été analysés afin de soulever les questions et les problèmes importants qui doivent être pris en compte et retravaillés afin d'optimiser l'utilisation des ressources du système de Pharmacovigilance et d'améliorer la communication à l'avenir.

---

**Membres du jury :**

<b>Président :</b>	<b>Monsieur Éric SERGHERAERT</b> , Professeur des Universités de Législation et Déontologie Pharmaceutique
<b>Assesseur :</b>	<b>Monsieur Damien LANNOY</b> , Maître de Conférences des Universités de pharmacie galénique – Université de Lille, Praticien Hospitalier, CHRU Lille
<b>Membre extérieur :</b>	<b>Madame Anne-Marie RASO-DENIZON</b> , Docteur en Pharmacie – Pharmacien Affaires Réglementaires