



HAL
open science

Effets indésirables du Levothyrox® nouvelle formule : l'hypothèse d'un effet nocebo est-elle acceptée par les médecins généralistes ?

Aytekın Erciyas

► To cite this version:

Aytekın Erciyas. Effets indésirables du Levothyrox® nouvelle formule : l'hypothèse d'un effet nocebo est-elle acceptée par les médecins généralistes ?. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01897023

HAL Id: dumas-01897023

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01897023>

Submitted on 17 Oct 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

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

Année 2018

EFFETS INDESIRABLES DU LEVOTHYROX

NOUVELLE FORMULE : L'HYPOTHESE D'UN

EFFET NOCEBO EST-ELLE ACCEPTEE PAR LES

MEDECINS GENERALISTES ?

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Monsieur **Aytekın ERCIYAS**

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE

Le 15 octobre 2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Monsieur le **Professeur Thierry BOUGEROL, Président du jury**

Madame le **Docteur Marie MULLER**

Monsieur le **Docteur Farouk BENDAMENE**

Monsieur le **Docteur Matthieu ROUSTIT**

Monsieur le **Professeur Olivier CHABRE, Directeur de Thèse**

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| LISTE DES UNIVERSITAIRES | 3 |
| REMERCIEMENTS | 7 |
| SOMMAIRE DES TABLEAUX ET FIGURES | 9 |
| ABREVIATIONS | 10 |
| 1. INTRODUCTION | 11 |
| 1.1. Rappels | 11 |
| 1.2. Contexte | 11 |
| 1.3. Effet nocebo | 14 |
| 2. METHODE | 15 |
| 2.1. Protocole d'étude | 15 |
| 2.2. Recueil et traitement des données | 15 |
| 2.3. Méthodes d'analyse | 16 |
| 3. RESULTATS | 17 |
| 3.1. Caractéristiques de la population étudiée | 17 |
| 3.2. Information du changement de formulation du Levothyrox | 18 |
| 3.3. Suivi biologique et effets indésirables | 21 |
| 3.4. Arguments pour et contre un effet nocebo | 25 |
| 3.5. Gestion de la « crise » | 32 |
| 4. DISCUSSION | 33 |
| 4.1. Principaux résultats | 33 |
| 4.2. Limites de l'étude | 35 |
| 4.2.1. Biais de sélection | 35 |
| 4.2.2. Biais de déclaration | 36 |
| 4.2.3. Biais de réalisation | 36 |
| 4.2.4. Biais d'interprétation | 37 |
| 4.3. Points forts de l'étude | 37 |
| 4.4. Perspectives | 38 |
| 5. CONCLUSION | 39 |
| RESUME | 41 |
| ABSTRACT | 43 |
| BIBLIOGRAPHIE | 45 |
| ANNEXES | 48 |

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

| CORPS | NOM-PRENOM | Discipline universitaire |
|--------|-------------------------------|---|
| PU-PH | ALBALADEJO Pierre | Anesthésiologie réanimation |
| PU-PH | APEL Florent | Ophthalmologie |
| PU-PH | ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine | Chirurgie générale |
| PU-PH | BAILLET Athan | Rhumatologie |
| PU-PH | BARONE-ROCHETTE Gilles | Cardiologie |
| PU-PH | BAYAT Sam | Physiologie |
| PU-PH | BENHAMOU Pierre Yves | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| PU-PH | BERGER François | Biologie cellulaire |
| MCU-PH | BIDART-COUTTON Marie | Biologie cellulaire |
| MCU-PH | BOISSET Sandrine | Agents infectieux |
| PU-PH | BONAZ Bruno | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie |
| PU-PH | BONNETERRE Vincent | Médecine et santé au travail |
| PU-PH | BOREL Anne-Laure | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| PU-PH | BOSSON Jean-Luc | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | BOTTARI Serge | Biologie cellulaire |
| PU-PH | BOUGEROL Thierry | Psychiatrie d'adultes |
| PU-PH | BOUILLET Laurence | Médecine interne |
| PU-PH | BOUZAT Pierre | Réanimation |
| MCU-PH | BRENIER-PINCHART Marie Pierre | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | BRICAULT Ivan | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | BRICHON Pierre-Yves | Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire |
| MCU-PH | BRIOT Raphaël | Thérapeutique, médecine d'urgence |
| MCU-PH | BROUILLET Sophie | Biologie et médecine du développement et de la reproduction |
| PU-PH | CAHN Jean-Yves | Hématologie |
| PU-PH | CARPENTIER Françoise | Thérapeutique, médecine d'urgence |
| PU-PH | CARPENTIER Patrick | Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire |
| PU-PH | CESBRON Jean-Yves | Immunologie |
| PU-PH | CHABARDES Stephan | Neurochirurgie |
| PU-PH | CHABRE Olivier | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| PU-PH | CHAFFANJON Philippe | Anatomie |
| PU-PH | CHARLES Julie | Dermatologie |
| PU-PH | CHAVANON Olivier | Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire |
| PU-PH | CHIQUET Christophe | Ophthalmologie |

| | | |
|--------|-------------------------|---|
| PU-PH | CHIRICA Mircea | Chirurgie générale |
| PU-PH | CINQUIN Philippe | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | CLAVARINO Giovanna | Immunologie |
| PU-PH | COHEN Olivier | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | COURVOISIER Aurélien | Chirurgie infantile |
| PU-PH | COUTURIER Pascal | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| PU-PH | CRACOWSKI Jean-Luc | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| PU-PH | CURE Hervé | Oncologie |
| PU-PH | DEBILLON Thierry | Pédiatrie |
| PU-PH | DECAENS Thomas | Gastro-entérologie, Hépatologie |
| PU-PH | DEMATTEIS Maurice | Addictologie |
| MCU-PH | DERANSART Colin | Physiologie |
| PU-PH | DESCOTES Jean-Luc | Urologie |
| MCU-PH | DETANTE Olivier | Neurologie |
| MCU-PH | DIETERICH Klaus | Génétique et procréation |
| MCU-PH | DOUTRELEAU Stéphane | Physiologie |
| MCU-PH | DUMESTRE-PERARD Chantal | Immunologie |
| PU-PH | EPAULARD Olivier | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| PU-PH | ESTEVE François | Biophysique et médecine nucléaire |
| MCU-PH | EYSSERIC Hélène | Médecine légale et droit de la santé |
| PU-PH | FAGRET Daniel | Biophysique et médecine nucléaire |
| PU-PH | FAUCHERON Jean-Luc | Chirurgie générale |
| MCU-PH | FAURE Julien | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | FERRETTI Gilbert | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | FEUERSTEIN Claude | Physiologie |
| PU-PH | FONTAINE Éric | Nutrition |
| PU-PH | FRANCOIS Patrice | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| MCU-MG | GABOREAU Yoann | Médecine Générale |
| PU-PH | GARBAN Frédéric | Hématologie, transfusion |
| PU-PH | GAUDIN Philippe | Rhumatologie |
| PU-PH | GAVAZZI Gaétan | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| PU-PH | GAY Emmanuel | Neurochirurgie |
| MCU-PH | GILLOIS Pierre | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | GRAND Sylvie | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | GRIFFET Jacques | Chirurgie infantile |
| PU-PH | GUEBRE-EGZIABHER Fitsum | Néphrologie |
| MCU-PH | GUZUN Rita | Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique |
| PU-PH | HAINAUT Pierre | Biochimie, biologie moléculaire |
| PU-PH | HENNEBICQ Sylviane | Génétique et procréation |
| PU-PH | HOFFMANN Pascale | Gynécologie obstétrique |
| PU-PH | HOMMEL Marc | Neurologie |
| PU-MG | IMBERT Patrick | Médecine Générale |
| PU-PH | JOUK Pierre-Simon | Génétique |
| PU-PH | JUVIN Robert | Rhumatologie |

| | | |
|----------|--------------------------------------|---|
| PU-PH | KAHANE Philippe | Physiologie |
| MCU-PH | KASTLER Adrian | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | KRACK Paul | Neurologie |
| PU-PH | KRAINIK Alexandre | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | LABARERE José | Epidémiologie ; Eco. de la Santé |
| MCU-PH | LABLANCHE Sandrine | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| MCU-PH | LANDELLE Caroline | Bactériologie - virologie |
| MCU-PH | LAPORTE François | Biochimie et biologie moléculaire |
| MCU-PH | LARDY Bernard | Biochimie et biologie moléculaire |
| MCU-PH | LARRAT Sylvie | Bactériologie, virologie |
| MCU - PH | LE PISSART Audrey | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | LECCIA Marie-Thérèse | Dermato-vénérologie |
| PU-PH | LEROUX Dominique | Génétique |
| PU-PH | LEROY Vincent | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie |
| PU-PH | LEVY Patrick | Physiologie |
| PU-PH | LONG Jean-Alexandre | Urologie |
| PU-PH | MAGNE Jean-Luc | Chirurgie vasculaire |
| MCU-PH | MAIGNAN Maxime | Thérapeutique, médecine d'urgence |
| PU-PH | MAITRE Anne | Médecine et santé au travail |
| MCU-PH | MALLARET Marie-Reine | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| MCU-PH | MARLU Raphaël | Hématologie, transfusion |
| MCU-PH | MAUBON Danièle | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | MAURIN Max | Bactériologie - virologie |
| MCU-PH | MC LEER Anne | Cytologie et histologie |
| PU-PH | MERLOZ Philippe | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| PU-PH | MORAND Patrice | Bactériologie - virologie |
| PU-PH | MOREAU-GAUDRY Alexandre | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | MORO Elena | Neurologie |
| PU-PH | MORO-SIBILOT Denis | Pneumologie |
| PU-PH | MOUSSEAU Mireille | Cancérologie |
| PU-PH | MOUTET François | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie |
| MCU-PH | PACLET Marie-Hélène | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | PALOMBI Olivier | Anatomie |
| PU-PH | PARK Sophie | Hémato - transfusion |
| PU-PH | PASSAGGIA Jean-Guy | Anatomie |
| PU-PH | PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François | Anesthésiologie réanimation |
| MCU-PH | PAYSANT François | Médecine légale et droit de la santé |
| MCU-PH | PELLETIER Laurent | Biologie cellulaire |
| PU-PH | PELLOUX Hervé | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | PEPIN Jean-Louis | Physiologie |
| PU-PH | PERENNOU Dominique | Médecine physique et de réadaptation |
| PU-PH | PERNOD Gilles | Médecine vasculaire |
| PU-PH | PIOLAT Christian | Chirurgie infantile |
| PU-PH | PISON Christophe | Pneumologie |

| | | |
|--------|------------------------|---|
| PU-PH | PLANTAZ Dominique | Pédiatrie |
| PU-PH | POIGNARD Pascal | Virologie |
| PU-PH | POLACK Benoît | Hématologie |
| PU-PH | POLOSAN Mircea | Psychiatrie d'adultes |
| PU-PH | PONS Jean-Claude | Gynécologie obstétrique |
| PU-PH | RAMBEAUD Jacques | Urologie |
| PU-PH | RAY Pierre | Biologie et médecine du développement et de la reproduction |
| PU-PH | REYT Émile | Oto-rhino-laryngologie |
| PU-PH | RIGHINI Christian | Oto-rhino-laryngologie |
| PU-PH | ROMANET Jean Paul | Ophthalmologie |
| PU-PH | ROSTAING Lionel | Néphrologie |
| MCU-PH | ROUSTIT Matthieu | Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie |
| MCU-PH | ROUX-BUISSON Nathalie | Biochimie, toxicologie et pharmacologie |
| MCU-PH | RUBIO Amandine | Pédiatrie |
| PU-PH | SARAGAGLIA Dominique | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| MCU-PH | SATRE Véronique | Génétique |
| PU-PH | SAUDOU Frédéric | Biologie Cellulaire |
| PU-PH | SCHMERBER Sébastien | Oto-rhino-laryngologie |
| PU-PH | SCHWEBEL-CANALI Carole | Réanimation médicale |
| PU-PH | SCOLAN Virginie | Médecine légale et droit de la santé |
| MCU-PH | SEIGNEURIN Arnaud | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| PU-PH | STAHL Jean-Paul | Maladies infectieuses, maladies tropicales |
| PU-PH | STANKE Françoise | Pharmacologie fondamentale |
| MCU-PH | STASIA Marie-José | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | STURM Nathalie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| PU-PH | TAMISIER Renaud | Physiologie |
| PU-PH | TERZI Nicolas | Réanimation |
| MCU-PH | TOFFART Anne-Claire | Pneumologie |
| PU-PH | TONETTI Jérôme | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| PU-PH | TOUSSAINT Bertrand | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | VANZETTO Gérald | Cardiologie |
| PU-PH | VUILLEZ Jean-Philippe | Biophysique et médecine nucléaire |
| PU-PH | WEIL Georges | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| PU-PH | ZAOUI Philippe | Néphrologie |
| PU-PH | ZARSKI Jean-Pierre | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie |

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

REMERCIEMENTS

Au Professeur Thierry Bougerol, merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

Au Docteur Marie MULLER, merci de m'avoir fait l'honneur de juger cette thèse.

Au Docteur Farouk BENDAMENE, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Au Docteur Matthieu ROUSTIT, merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Au Professeur Olivier CHABRE, je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour votre accueil, votre gentillesse et votre disponibilité.

A mes parents, vous n'êtes pas diplômés mais vous m'avez enseigné l'humanité. Sans vous je n'en serais pas là. Que Dieu vous préserve.

A mes sœurs :

Serife, tu es l'ainée, pour ton grand cœur et ta générosité.

Hatice, pour ta douceur et ta patience.

Tuba, pour ta proximité et ton amour. Patience encore.

Rabiye, c'est grâce à toi. Merci pour ton soutien. Pour ton courage et ta détermination.

Dondu, c'est grâce à toi. Merci pour ton soutien. Pour ta gentillesse et ta tendresse.

A leurs époux, pour leur disponibilité, merci pour tout.

A mes neveux et nièces, vous êtes nombreux ! et je vous aime.

A mon fils, ton arrivée a égayé ma vie, ta présence n'est que joie et bonheur.

A ma femme, tu m'as soutenu et accompagné et c'est grâce à toi que je vois le bout ! Merci pour ta présence et ton amour. Qu'Il renforce notre proximité, qu'Il nous montre que chaque chose est beauté. Je t'aime.

A celui qui va arriver...

A ma belle-famille, pour votre soutien

A Zak et Zinou, mes mentors tout au long de ce (long) cursus, merci.

Au carré magique, pour tous ces moments inoubliables.

SOMMAIRE DES TABLEAUX ET FIGURES

| | |
|---|----|
| <u>Tableau I</u> : Caractéristiques des médecins et de leur patientèle sous Levothyrox | 18 |
| <u>Figure 1</u> : Information des médecins concernant le changement de formulation du Levothyrox | 19 |
| <u>Figure 2</u> : Moyens par lesquels les médecins ont été informés du changement de formulation du Levothyrox | 19 |
| <u>Figure 3</u> : Date d'information du changement de formulation du Levothyrox par les médecins .. | 20 |
| <u>Figure 4</u> : Information donnée aux patients concernant le changement de formulation du Levothyrox | 20 |
| <u>Figure 5</u> : Dosage de la TSH Avant / Après introduction du nouveau Levothyrox | 21 |
| <u>Figure 6</u> : Délai du dosage de la TSH après instauration du nouveau Levothyrox | 22 |
| <u>Figure 7</u> : Plaintes en termes d'effets indésirables après introduction du nouveau Levothyrox .. | 22 |
| <u>Figure 8</u> : Délai de survenue des effets indésirables après introduction du nouveau Levothyrox | 23 |
| <u>Figure 9</u> : Nombre de patients s'étant plaints d'effets indésirables après introduction du nouveau Levothyrox | 24 |
| <u>Figure 10</u> : Déséquilibre de la TSH chez les patients ayant présenté des effets indésirables | 25 |
| <u>Figure 11</u> : Augmentation des plaintes en termes d'effets indésirables après la médiatisation du changement de formulation soit après aout 2017 | 26 |
| <u>Figure 12</u> : Stabilisation des patients symptomatiques avec la poursuite de la nouvelle formulation | 26 |
| <u>Figure 13</u> : Amélioration des symptômes après explication et réassurance des patients quant à la nouvelle formulation du Levothyrox | 27 |
| <u>Figure 14</u> : Déséquilibre sur le plan biologique (TSH) chez les patients symptomatiques | 28 |
| <u>Figure 15</u> : Diagnostic d'une autre pathologie pouvant expliquer les symptômes rapportés par les patients | 29 |
| <u>Figure 16</u> : Modification ou introduction d'autres traitements pouvant expliquer les symptômes | 29 |
| <u>Figure 17</u> : Stabilisation clinique avec le changement pour une autre marque de thyroxine | 30 |
| <u>Figure 18</u> : Marque de thyroxine la plus prescrite | 31 |
| <u>Figure 19</u> : Effets indésirables attribuables à un effet nocebo | 32 |
| <u>Figure 20</u> : Avis concernant la gestion de la "crise" du Levothyrox par les autorités sanitaires .. | 32 |

ABREVIATIONS

| | |
|--------|--|
| AFMT | Association Française des Malades de la Thyroïde |
| ANSM | Agence Nationale de la Santé et du Médicament |
| CIL | Correspondant Informatique et Libertés |
| IC 95% | Intervalle de confiance à 95% |
| LT | Levothyrox |
| MSU | Maitres de stage universitaire |
| SFE | Société Française d'Endocrinologie |
| TRH | Hormone thyroïdienne |
| TSH | Thyréostimuline |
| T3 | Triiodothyronine |
| T4 | Thyroxine |

1. INTRODUCTION

1.1. Rappels

La thyroïde est une glande endocrine située à la partie antérieure et inférieure du cou. Elle sécrète entre autres la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3), deux hormones impliquées au niveau du métabolisme. Leur sécrétion est régulée par la thyroïdostimuline (TSH) hypophysaire, qui elle-même est régulée par l'hypothalamus (par la sécrétion de l'hormone thyroïdienne (TRH)). La T4 et T3 exercent un rétrocontrôle négatif en inhibant la sécrétion de TSH (1).

L'hypothyroïdie périphérique est le dysfonctionnement thyroïdien le plus fréquent avec une prévalence de 1 à 2 % de la population générale et touche principalement les femmes (sex-ratio 1/10). Sa prévalence augmente avec l'âge surtout au-delà de 65 ans. L'hypothyroïdie se caractérise par l'existence d'un déficit en T4 entraînant une augmentation de la TSH (par levée du rétrocontrôle négatif) (2).

Le traitement repose sur l'utilisation de T4 commercialisée sous forme de lévothyroxine (L-T4) à visée substitutive, avec un suivi de la TSH à 4 - 8 semaines jusqu'à obtention de l'euthyroïdie, puis un suivi annuel (2).

Une seule spécialité sous forme de comprimés était disponible sur le marché jusqu'à octobre 2017 : le Levothyrox® (LT), commercialisée par le laboratoire Merck.

1.2. Contexte

Le 27 février 2017, le laboratoire Merck, sous l'autorité de l'Agence Nationale de la Santé et du Médicament (ANSM), a diffusé une lettre aux professionnels de santé pour les

informer de la commercialisation d'une nouvelle formulation du LT à partir de fin mars 2017. Le but de ce changement était de garantir une stabilité plus importante de la teneur en substance active (lévothyroxine) tout le long de la durée de conservation du médicament (3). Cette modification de formulation a été réalisée par le laboratoire Merck suite à la demande de l'ANSM. Ainsi, le lactose, excipient à effet notoire, a été supprimé et remplacé par du mannitol (3).

Dans ce courrier transmis par l'ANSM, les médecins prescripteurs étaient invités à réaliser, lors de la transition, une évaluation clinique et biologique chez des patients dits à risque par mesure de précaution. Et cela, malgré que la bioéquivalence entre l'ancienne et la nouvelle formule soit démontrée (étude comparative menée sur des volontaires sains par administration d'une dose unique de 600 microgrammes de lévothyroxine nouvelle versus ancienne formule) (3,4,5). Ces patients en question étaient les patients porteurs d'un cancer de la thyroïde, de maladies cardiovasculaires, les femmes enceintes et enfants, ainsi que les patients dont l'équilibre a été difficile à atteindre.

Courant juin 2017, une pétition a été lancée par l'Association Française des Malades de la Thyroïde (AFMT) pour dénoncer les effets secondaires dont ils ont été victimes suite à la prise du nouveau LT. L'association réclamait le retour à l'ancienne formulation.

La médiatisation des témoignages des patients mi-août 2017 a fait exploser le nombre de signatures et le phénomène a pris une ampleur considérable. On parle alors de « crise du Levothyrox » (6,8). Cette polémique a provoqué de nombreux débats à la fois médiatiques et politiques autour de ce médicament (7,8).

La ministre des Solidarités et de la Santé Agnès Buzyn a annoncé mi-septembre 2017 la mise à disposition de nouvelles spécialités de lévothyroxine afin de répondre à la demande de ces patients atteints d'effets indésirables persistants. Afin de pouvoir en bénéficier, les patients devaient justifier d'une prescription médicale postérieure au 14 septembre 2017 et

mentionner spécifiquement le nom de la nouvelle spécialité en question pour pouvoir donner lieu à sa délivrance en pharmacie (8,9).

A ce jour, selon l'ANSM, un demi-million de Français auraient abandonné la nouvelle formule depuis le début de la polémique.

Pourtant, les enquêtes successives de pharmacovigilance sur le signalement d'effets indésirables ont confirmé que le profil clinique des effets indésirables rapportés comme associés à la nouvelle formule de LT était comparable à celui de l'ancienne formule. En effet, une première enquête a été effectuée de mars à septembre 2017 sur environ 5000 cas déclarés soit 0.6% des patients exposés, puis une seconde de septembre à novembre 2017 sur environ 12000 cas soit 0.75% des patients exposés, puis une dernière de décembre 2017 à avril 2018 sur environ 14000 cas soit 1.4% des patients exposés. Il était noté une fréquence de signalement totalement inattendue mais aucun facteur explicatif n'avait pu être avancé pour expliquer les effets indésirables (10).

L'AFMT, qui a entrepris une action en justice, a annoncé le 2 mai 2018 qu'elle avait fait analyser des comprimés de LT ancienne et nouvelle formule et que ces derniers contenaient des nanoparticules de métaux, dont des métaux lourds. L'ANSM a rejeté les informations répétées mettant en cause la qualité de la nouvelle formule du LT en s'appuyant notamment sur les trois analyses réalisées dans ses laboratoires et qui ont confirmé la bonne qualité de la nouvelle formule du LT (11).

Pour cinq professeurs d'endocrinologie parmi lesquels Xavier Bertagna, Philippe Bouchard, André Grimaldi, Jean-Louis Wémeau et Jacques Young, les effets indésirables n'ont pas pu être provoqués par les excipients du LT nouvelle formule. Ils estimaient que la crise du LT nouvelle formule était dû à un effet nocebo.

1.3. Effet nocebo

L'effet nocebo a été défini par (dictionnaire Larousse): « apparition d'effets indésirables bénins, d'origine surtout psychologique, après administration d'un médicament inactif ou qui ne peut lui-même produire ces effets (par analogie avec effet placebo.) »

Dans la littérature, l'effet nocebo a été défini comme un phénomène complexe, multifactoriel, mettant en jeu des mécanismes neurobiologiques et psychopathologiques (12,13). Les traits de personnalités, l'anxiété anticipatoire dans l'information délivrée, le conditionnement négatif, la suggestibilité, le contexte socio-culturel, la relation médecin-patient étaient les facteurs intervenants dans les mécanismes psychopathologiques. Ils étaient associés à l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (rôle de la cholécystokinine, dopamine) dans la survenue d'un effet nocebo (12,13,14,15,16).

Il a été également question du rôle des médias et réseaux sociaux dans l'effet nocebo. Celui-ci a été cité notamment lors de la « crise de l'Eltroxin » en Nouvelle Zélande en 2007-2008, avec une importante médiatisation du changement de formule, où les études menées en externe concluaient à un manque d'information (12,17).

Au total, certains experts et sociétés savantes ont proposé l'hypothèse que la plupart des effets indésirables de la nouvelle formulation du LT était liés à un effet nocebo. Cette hypothèse n'a pas été admise par les associations de patients.

Les médecins généralistes étant en première ligne face aux patients dans cette crise, il serait intéressant de connaître la vision de ces derniers sur les fondements de cette crise.

Dans ce contexte, l'objectif principal de cette enquête était d'évaluer l'adhésion des médecins généralistes de l'Isère à l'hypothèse d'un effet nocebo pour expliquer les effets indésirables de la nouvelle formulation du LT.

2. MATERIEL ET METHODE

2.1. Protocole d'étude

Cette étude était une enquête descriptive qui a été réalisée au moyen d'un questionnaire envoyé par internet à tous les médecins généralistes de l'Isère entre juillet et septembre 2018.

Etaient inclus les médecins généralistes en exercice libéral, exerçant dans le département de l'Isère. Les médecins salariés étaient exclus. Les questionnaires validés mais non complétés (aucune réponse sélectionnée) ont été supprimés.

Suite à l'accord du Correspondant Informatique et Libertés (CIL), le questionnaire a été diffusé aux médecins généralistes de l'Isère. L'Ordre des médecins de l'Isère ayant refusé la diffusion, les adresses électroniques des médecins ont été recueillis via les pages jaunes (appels et demande auprès du médecin), Cristalnet (logiciel hospitalier du CHU de Grenoble), et via la liste des maîtres de stage universitaire (MSU) rattachés à la faculté de médecine de Grenoble.

2.2. Recueil et traitement des données

Le questionnaire (annexe) élaboré était constitué de 2 parties.

La première partie concernait :

Les caractéristiques des médecins (sexe et âge), l'information de ceux-ci et des patients suite au changement de formulation, le suivi biologique des patients par le dosage de

la TSH, la part des patients déséquilibrés après le changement, l'apparition d'effets indésirables chez les patients.

La seconde partie concernait les arguments pour ou contre l'hypothèse d'un effet nocebo et la satisfaction des médecins dans la gestion de cette crise par les autorités sanitaires.

Au total le questionnaire comportait 26 questions dont 5 sous-questions avec majoritairement des questions fermées afin de favoriser une réponse rapide de la part des médecins et faciliter l'exploitation des réponses. Une question ouverte concernant les arguments pour un effet nocebo et une question ouverte concernant les arguments contre un effet nocebo avaient été posées.

Une lettre d'information en introduction du questionnaire (annexe 1) précédait les questions.

Le questionnaire a été envoyé initialement à 7 médecins en pré-test afin d'évaluer la compréhension et la faisabilité de celui-ci. Suite aux premiers avis, quelques modifications ont été faites.

Le critère de jugement principal était la proportion de généralistes qui adhèrent à l'hypothèse d'un effet nocebo pour expliquer les effets indésirables de la nouvelle formulation du LT.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- la fréquence de la survenue d'effets indésirables après l'introduction de la nouvelle formulation du LT

- la fréquence du dosage de la TSH avant et après introduction de la nouvelle formulation du LT

Le nombre de réponses nécessaires avec un niveau de confiance de 95% et une marge d'erreur de 10% était de 96.

Le logiciel Lime Survey a été utilisé pour la création et la diffusion du questionnaire ainsi que pour le recueil de données. Le logiciel utilisé pour le codage des données était Excel.

2.3. Méthodes d'analyse

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et en pourcentage, les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et écart-type.

3. RESULTATS

Parmi les 145 questionnaires reçus, 41 questionnaires incomplets ont été exclus. Au total, 104 questionnaires ont donc été retenus. Le taux de réponse était de 16%.

3.1. Caractéristiques de la population étudiée

Parmi les 104 médecins généralistes inclus, 66 (63,5%) étaient des femmes. La moyenne d'âge était de 45,6 ans \pm 11.

51,9% (54) des médecins déclaraient avoir entre 31 et 50 patients sous LT dans leur patientèle, et 39,4% (41) d'entre eux déclaraient avoir entre 11 et 30 patients. Les médecins avaient en moyenne 34 patients \pm 22 sous LT.

Les caractéristiques des médecins et de leur patientèle sous LT sont résumées dans le tableau I.

| Population totale : n=104 médecins | | | |
|---|----------------|-------------|-------------|
| | | Effectif | Pourcentage |
| Sexe | Femme | 66 | 63,5% |
| | Homme | 38 | 36,5% |
| | | | |
| Age (années) | Moyenne | 45,59 | |
| | IC 95% | [43,5-47,7] | |
| | Min-Max | 28-68 | |
| Nombre de patients sous levothyrox | Moins de 5 | 1 | 1,0% |
| | Entre 5 et 10 | 4 | 3,9% |
| | Entre 11 et 20 | 20 | 19,2% |
| | Entre 21 et 30 | 21 | 20,2% |
| | Entre 31 et 40 | 25 | 24,0% |
| | Entre 41 et 50 | 29 | 27,9% |
| | > 50 | 7 | 6,7% |
| | Total | 107 | |
| | | | |
| Par Médecin | Moyenne | 34 | |
| | IC 95% | [30-38] | |
| | Min-Max | 3-200 | |

Tableau I. Caractéristiques des médecins et de leur patientèle sous Levothyrox

3.2. Information du changement de formulation du LT

Concernant l'information reçue par les médecins quant au changement de formulation, 26% (27) déclaraient ne pas avoir été informés (Figure 1).

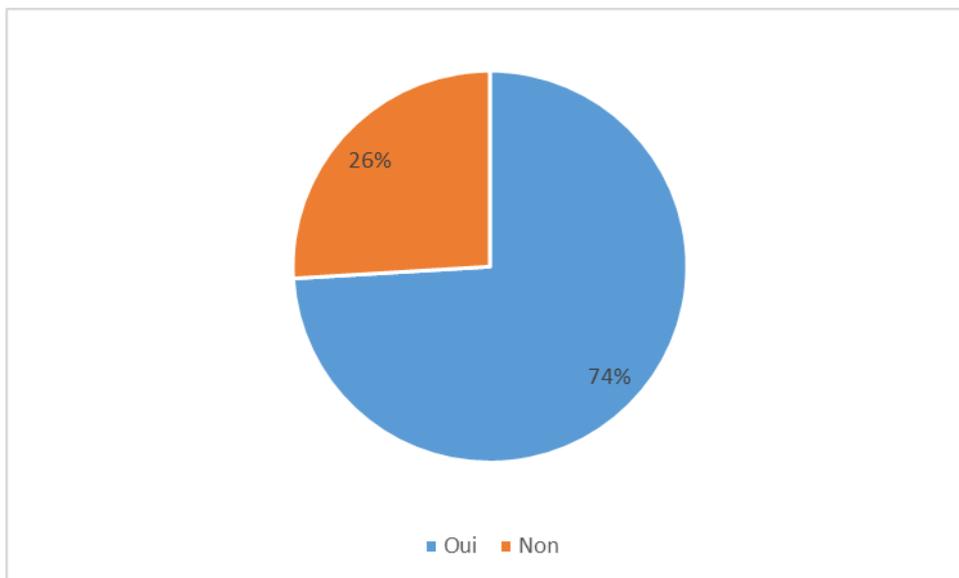


Figure 1 : Information des médecins concernant le changement de formulation du LT

37,5% (39) étaient informés par courrier postal, 31,7% (33) par messagerie électronique.

43,3% (45) d'entre eux déclaraient également être informés par un autre moyen. Parmi ces autres moyens, les trois principales sources d'information citées étaient le patient, le pharmacien et les médias (Figure 2).

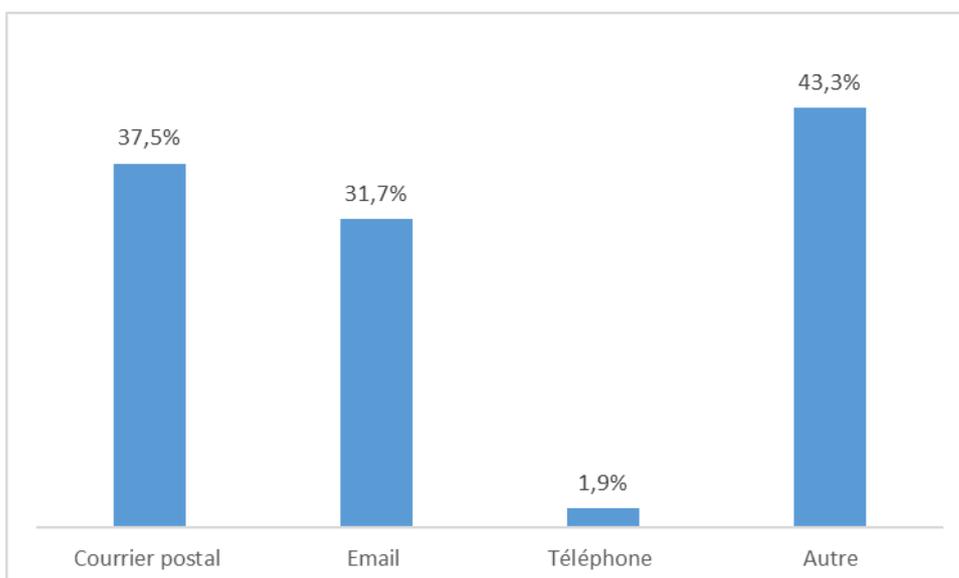


Figure 2 : Moyens par lesquels les médecins ont été informés du changement de formulation du LT

18% (18) des médecins déclaraient avoir été informés entre janvier et mars 2017 inclus. 46% (46) entre avril et aout 2017 inclus avec un pic de 16% (16) de médecins au mois de juin 2017 (Figure 3).

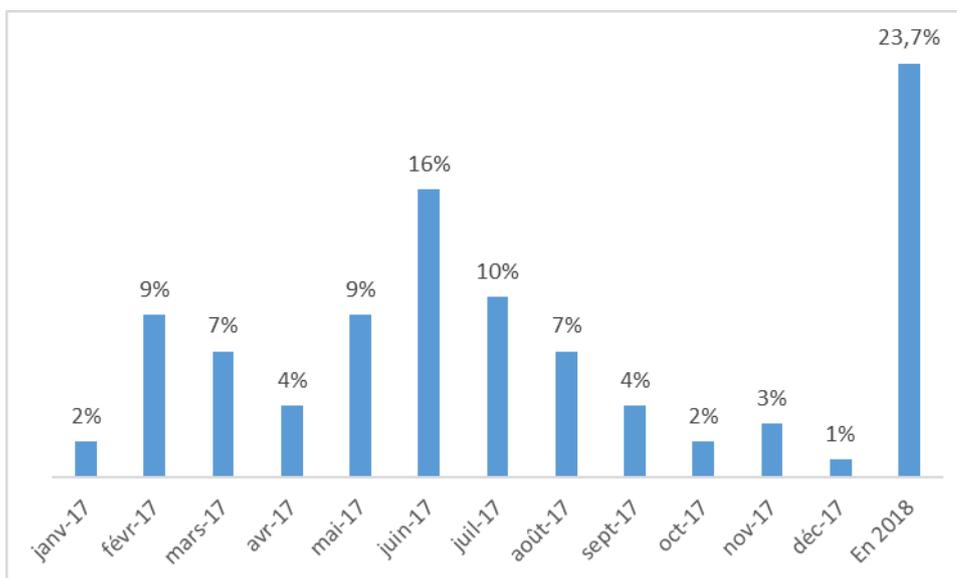


Figure 3 : Date d'information du changement de formulation du LT par les médecins

49% (51) avaient donné une information à leurs patients et 49% (51) aucune information. 2 médecins n'avaient pas répondu à la question (Figure 4).

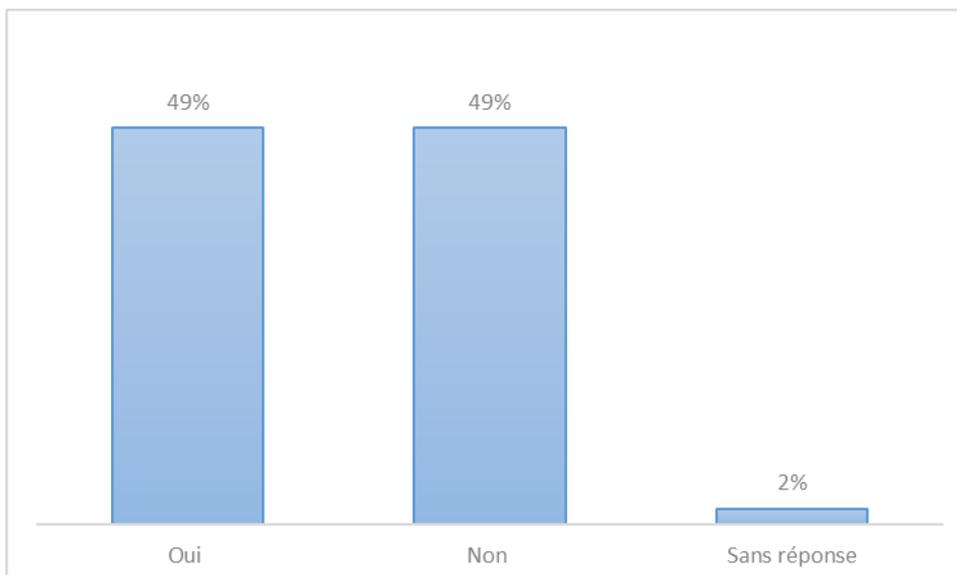


Figure 4 : Information donnée aux patients concernant le changement de formulation du LT

3.3. Suivi biologique et effets indésirables

Concernant le dosage de la TSH, 82,7% (86) des médecins n'en avaient pas fait avant le changement de formulation. 4,8% (5) des médecins avaient dosé la TSH chez les patients à risque. 76% (79) des médecins avaient dosé la TSH après le changement de formulation (Figure 5).

Parmi les réponses autres apportées concernant le dosage avant le changement de formulation, la principale a été que le dosage était fait sans lien avec le changement mais simplement parce qu'il était prévu dans le cadre de la surveillance des patients. Pour le dosage après le changement, les principales réponses autres étaient un dosage chez les patients fragiles et de manière non systématique.

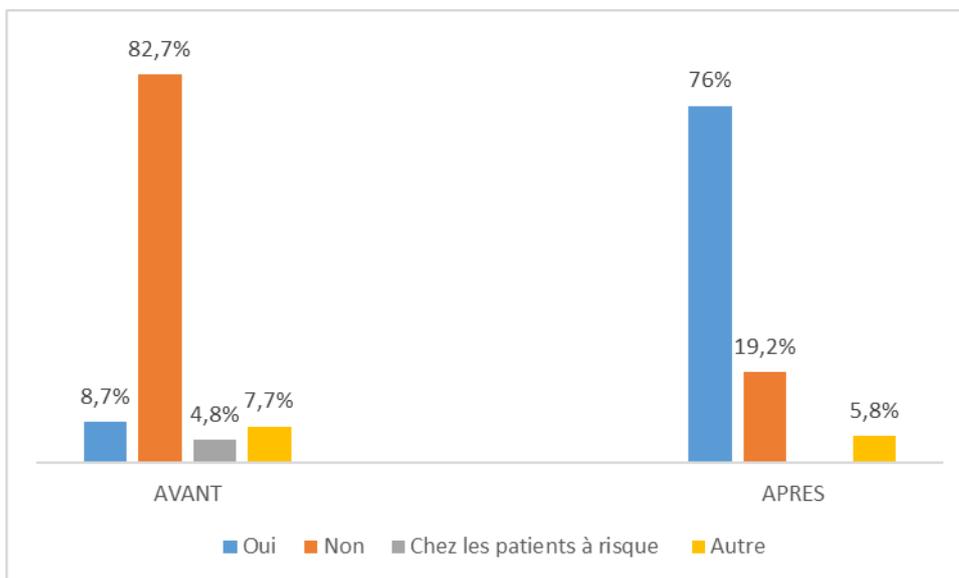


Figure 5 : Dosage de la TSH Avant / Après introduction du nouveau LT

Concernant le dosage de la TSH après instauration du nouveau LT, 10,6% (11) des médecins déclaraient avoir fait un dosage à 4 semaines, 37,5% (39) à 6 semaines et 33,7%

(35) à 8 semaines (Figure 6). La principale réponse concernant l’item autre, concernant 26 médecins (25%), était un dosage à 3 mois.

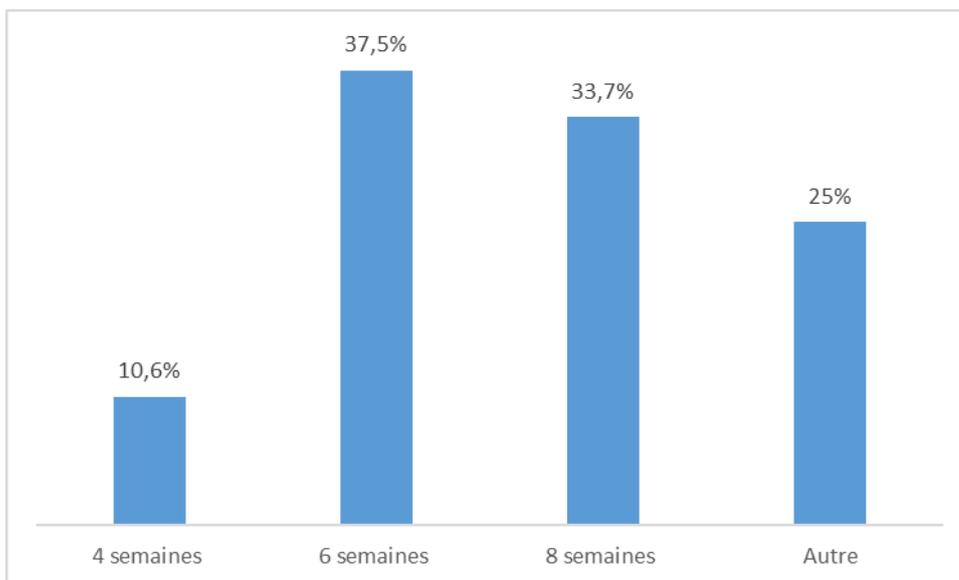


Figure 6 : Délai du dosage de la TSH après instauration du nouveau LT

96,2% (100) des médecins déclaraient avoir eu des plaintes de la part des patients après introduction de la nouvelle formulation et 3,8% (4) déclaraient ne pas avoir de plaintes (Figure 7).

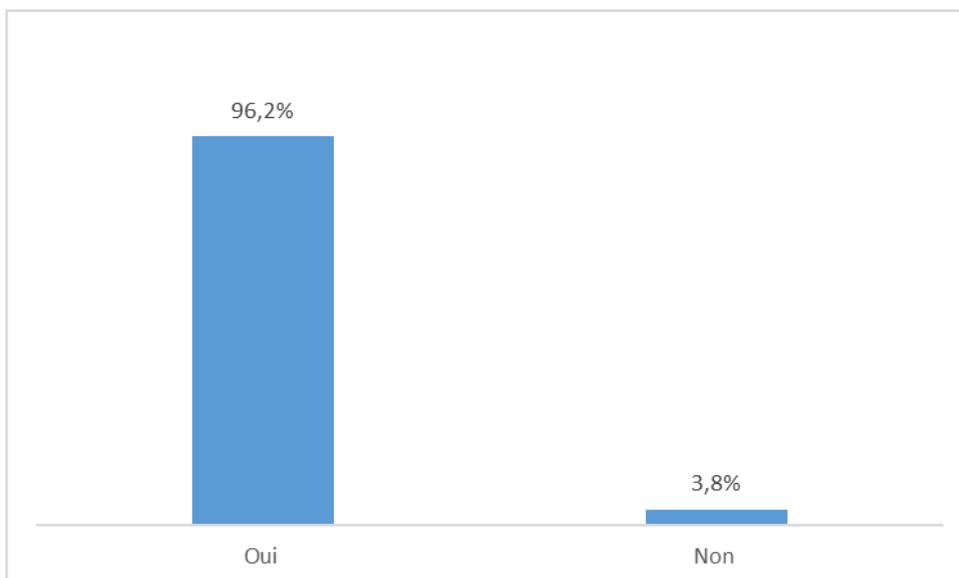


Figure 7 : Plaintes en terme d’effets indésirables après introduction du nouveau LT

Les plaintes en termes d'effets indésirables avaient lieu moins de 1 mois après pour 15,4% (16) des médecins, entre 2 à 3 mois après pour 28,8% (30) et plus de 2 mois après pour 52,9% (55) des médecins. Parmi les autres réponses données (5,8% soit 6 médecins), les médecins déclaraient essentiellement ne pas connaître le délai d'apparition des symptômes, et pour deux d'entre eux ce délai coïncidait avec la période de médiatisation (Figure 8).

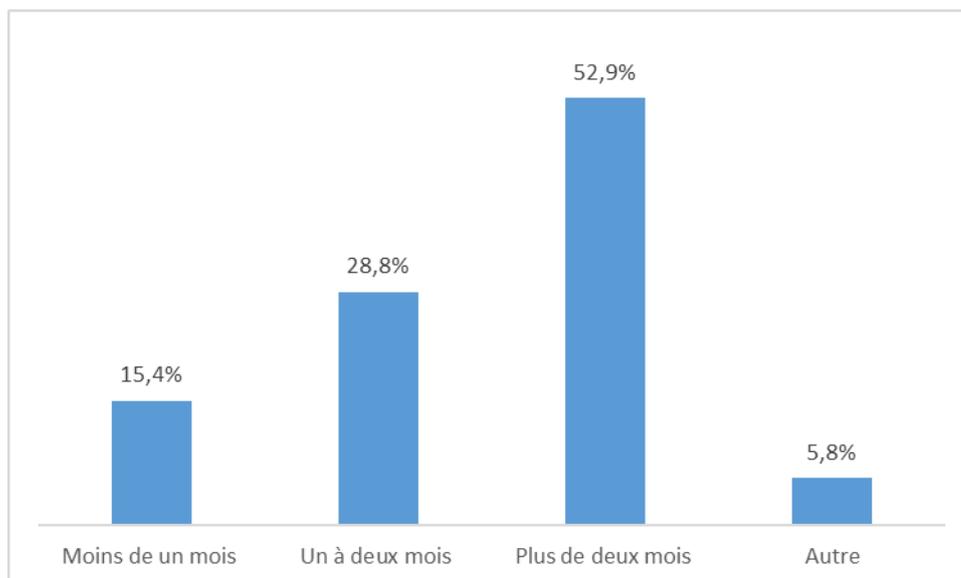


Figure 8 : Délai de survenue des effets indésirables après introduction du nouveau LT

20,2% (21) des médecins déclaraient avoir moins de 5 patients se plaignant d'effets indésirables après introduction du nouveau LT, 41,3% (43) déclaraient avoir entre 5 et 10 patients, 29,8% (31) entre 11 et 20 patients, 6,7% (7) entre 21 et 30 patients, 1% (1) entre 31 et 40 patients et 1% (1) entre 41 et 50 patients (Figure 9). Soit globalement pour 98% (102) des médecins, le nombre de leurs patients s'étant plaints d'effets indésirables après le nouveau LT était situé entre 5 et 30.

Les médecins avaient en moyenne 11 patients \pm 8 s'étant plaints d'effets indésirables avec un intervalle de confiance à 95% (IC 95%) [9-13].

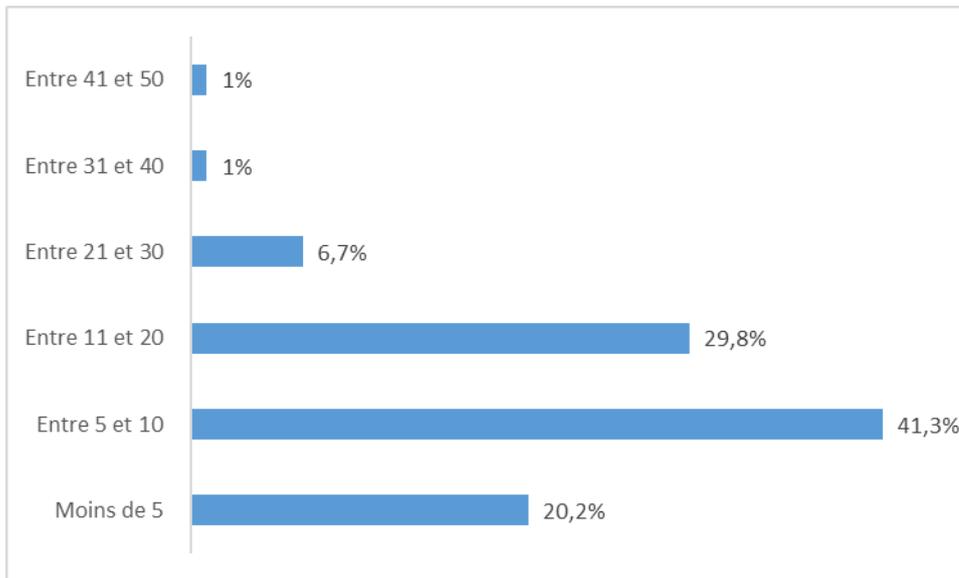


Figure 9 : Nombre de patients s'étant plaints d'effets indésirables après introduction du nouveau LT

Pour 5,8% (6) des médecins, il existait un déséquilibre de la TSH chez les patients se plaignants d'effets indésirables, pour 71,2% (74) il n'existait pas de déséquilibre.

Parmi les autres réponses (27.9% soit 29 médecins), les trois principales réponses apportées étaient :

- des variations de TSH mais des taux restant dans les normes
- un rare déséquilibre chez des patients se plaignants d'effets indésirables
- l'absence de déséquilibre la plupart du temps (Figure 10).

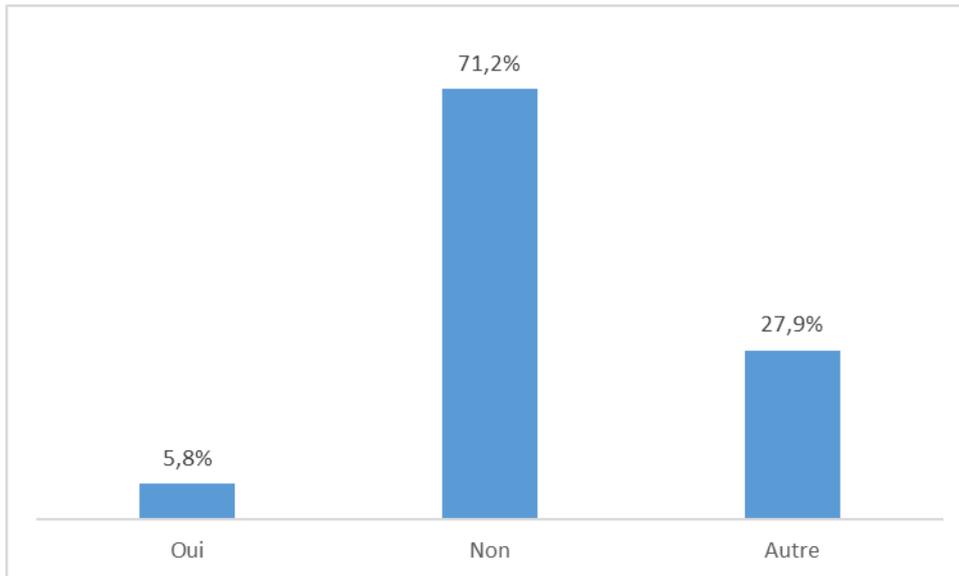


Figure 10 : Déséquilibre de la TSH chez les patients ayant présenté des effets indésirables

3.4. Arguments pour et arguments contre un effet nocebo

Concernant les plaintes en termes d'effets indésirables après la médiatisation du changement de formulation soit après aout 2017, 18,3% (19) des médecins déclaraient avoir toujours eu une augmentation de celles-ci, 72,1% (75) souvent, 9,6% (10) rarement et 0% jamais (Figure 11).

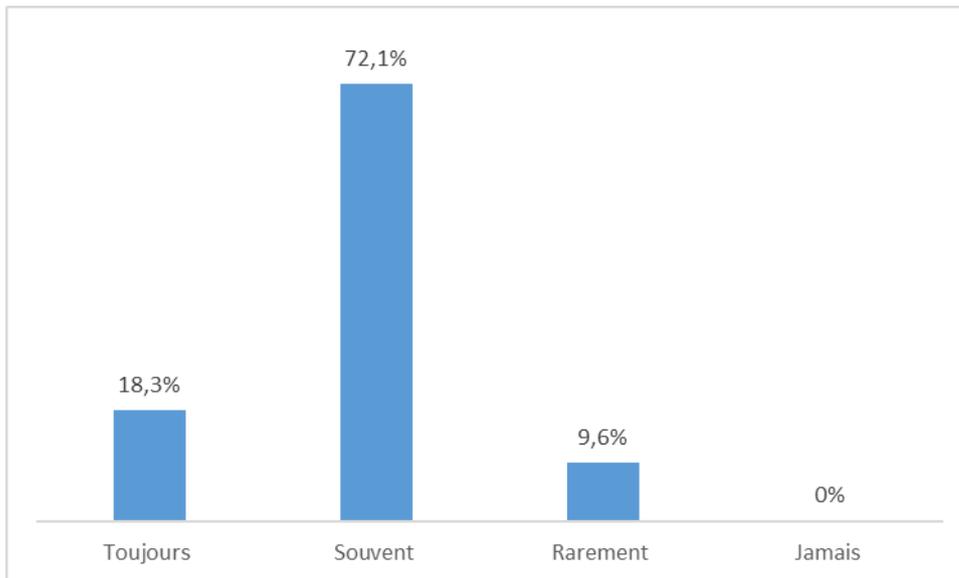


Figure 11 : Augmentation des plaintes en termes d'effets indésirables après la médiatisation du changement de formulation soit après aout 2017

Concernant la stabilisation clinique des patients symptomatiques avec la poursuite de la nouvelle formulation du LT, 6,7% (7) des médecins déclaraient avoir toujours eu une stabilisation avec poursuite de celle-ci, 46,2% (48) souvent, 42,3% (44) rarement et 6,7% (7) jamais (Figure 12).

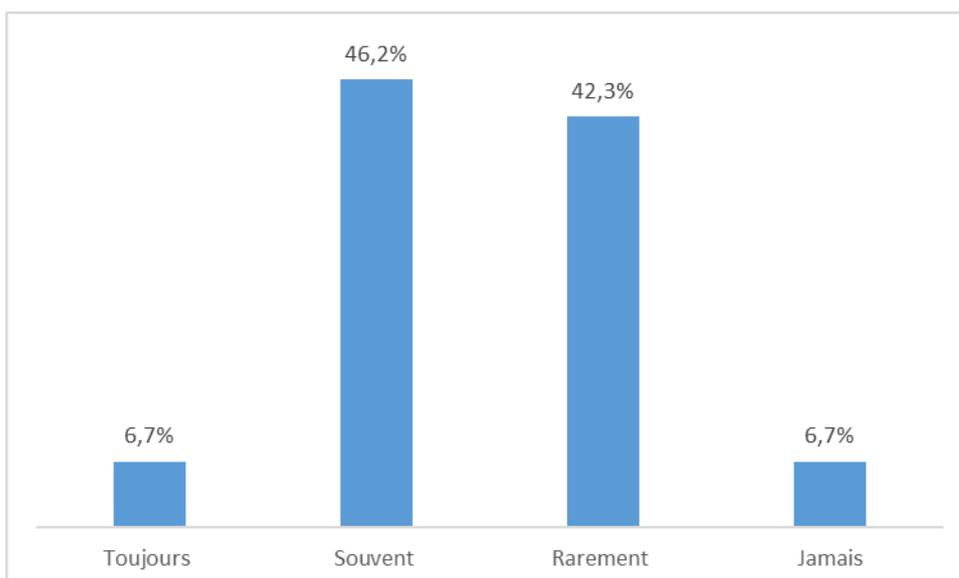


Figure 12 : Stabilisation des patients symptomatiques avec la poursuite de la nouvelle formulation

Concernant l'amélioration des symptômes après explication et réassurance des patients quant à la nouvelle formulation du LT, 1,9% (2) des médecins déclaraient avoir toujours eu une amélioration, 35,6% (37) souvent, 54,8% (57) rarement et 9,6% (10) jamais (Figure 13).

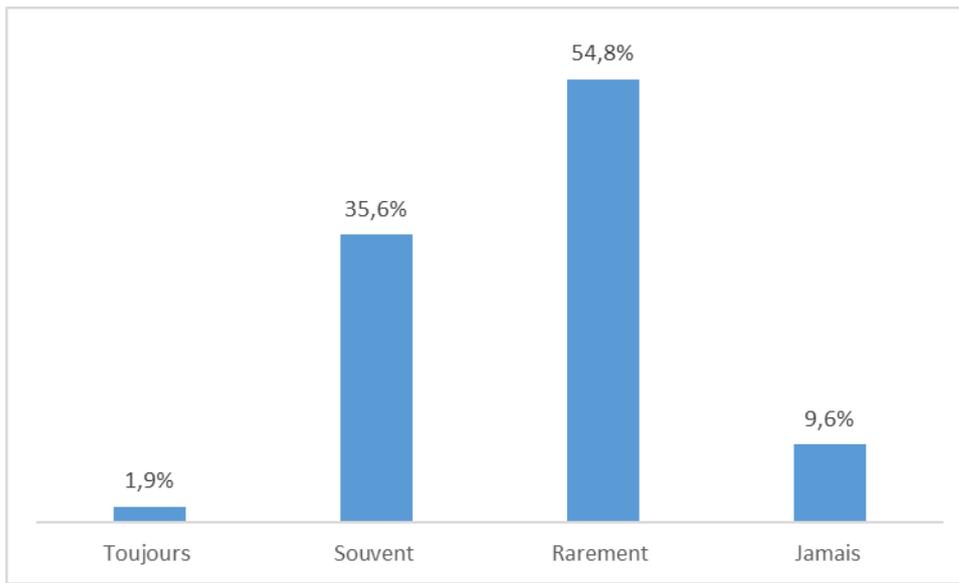


Figure 13 : Amélioration des symptômes après explication et réassurance des patients quant à la nouvelle formulation du levothyrox

Concernant les arguments pour un effet nocebo cités par les médecins, le principal était la survenue des effets indésirables suite à la surmédicalisation de l'affaire, cité par plus de 30% des médecins. Le deuxième argument avancé était la survenue des effets indésirables chez des patients ayant un terrain fragile. Il a surtout été cité les profils de patients anxieux, anxio-dépressif, revendicateur. Le troisième argument était que les effets indésirables rapportés par les patients étaient des effets indésirables « généraux », divers, fluctuants, et non spécifiques de la pathologie thyroïdienne. Et le dernier argument était la normalité du bilan biologique (TSH normale chez les patients symptomatiques).

Concernant le déséquilibre sur le plan biologique (TSH) chez les patients symptomatiques, 0% des médecins déclaraient avoir toujours eu un déséquilibre, 8,7% (9) souvent, 67,3% (70) rarement et 25% (26) jamais (Figure 14).

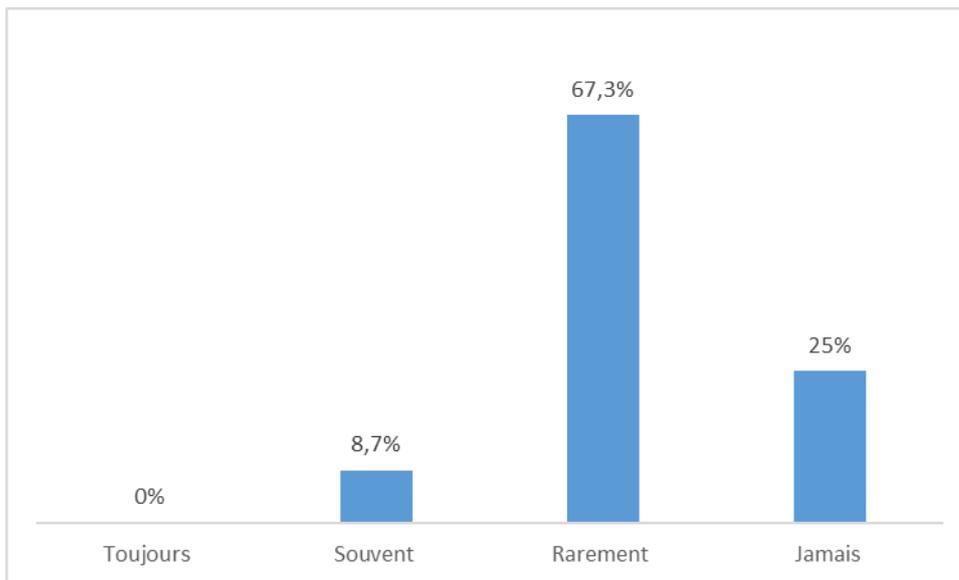


Figure 14: Déséquilibre sur le plan biologique (TSH) chez les patients symptomatiques

Concernant le diagnostic d'une autre pathologie pouvant expliquer les symptômes rapportés par les patients, 1% (1) des médecins déclaraient avoir toujours diagnostiqué une autre pathologie, 9,6% (10) souvent, 58,7% (61) rarement et 31,7% (33) jamais (Figure 15).

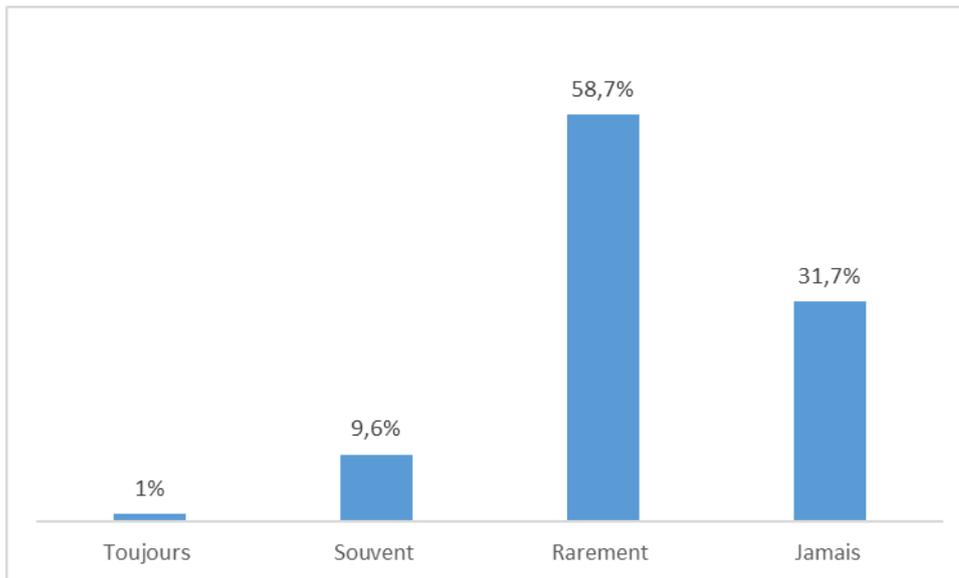


Figure 15 : Diagnostic d'une autre pathologie pouvant expliquer les symptômes rapportés par les patients

Concernant la modification ou l'introduction d'autres traitements pouvant expliquer les symptômes, aucun des médecins ne déclarait avoir toujours modifié ou introduit un autre traitement, 1% (1) souvent, 58,7% (61) rarement et 40,4% (42) jamais (Figure 16).

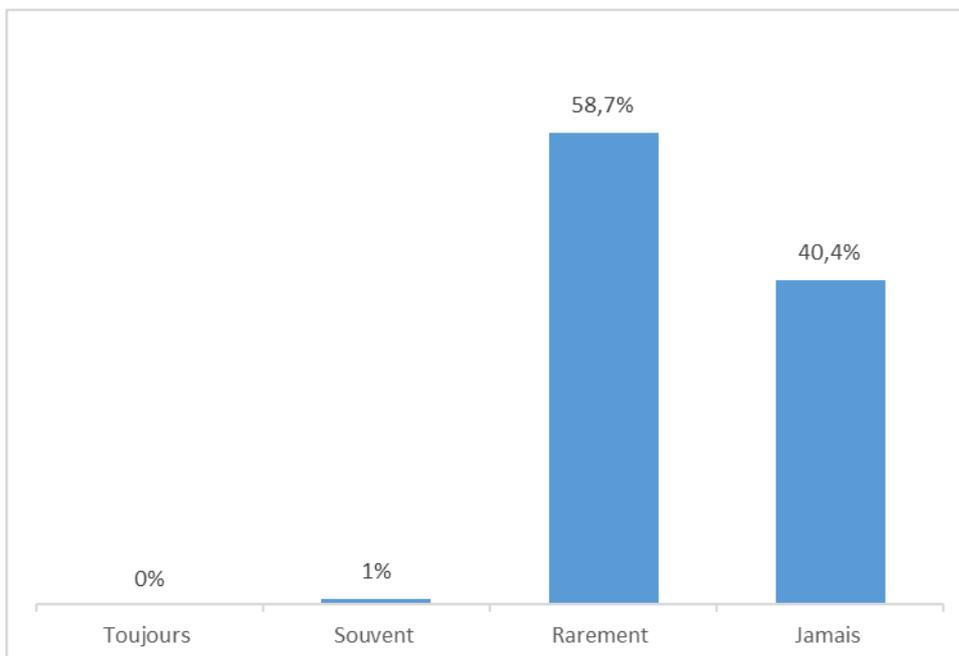


Figure 16 : Modification ou introduction d'autres traitements pouvant expliquer les symptômes

Concernant la stabilisation clinique avec le changement pour une autre marque de thyroxine (L-thyroxin Henning, Thyrofix, L-Thyroxine Serb), 83% (86) des médecins déclaraient avoir une stabilisation après changement contre 17% (18) des médecins qui ne constataient pas de changement (Figure 17).

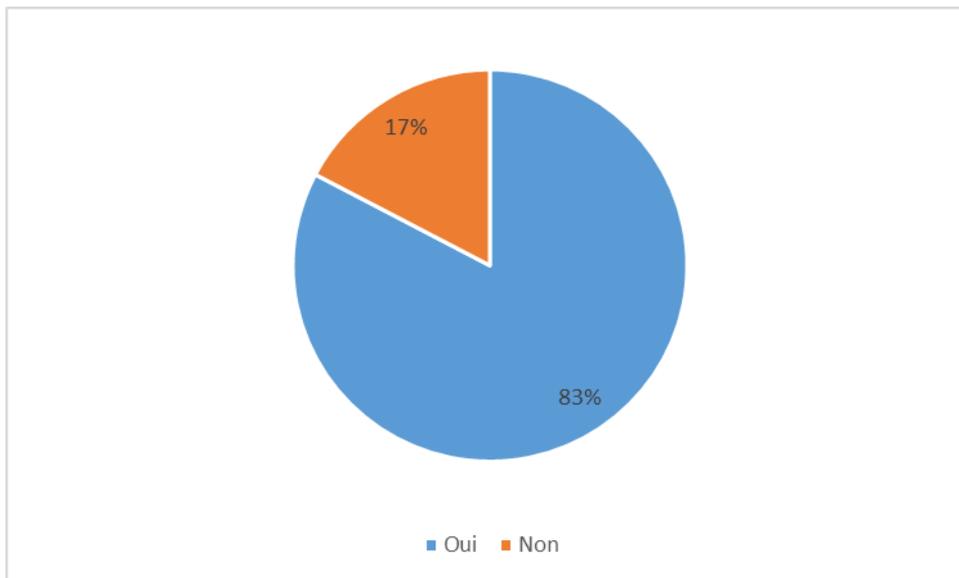


Figure 17.: Stabilisation clinique avec le changement pour une autre marque de thyroxine

Concernant la marque de thyroxine la plus prescrite aux patients, 69% (72) des médecins déclaraient prescrire le levothyrox nouvelle formule, 44% (46) la L-thyroxin Henning, 3% (3) la L-thyroxine Serb et 1% (1) le Thyrofix (Figure 18).

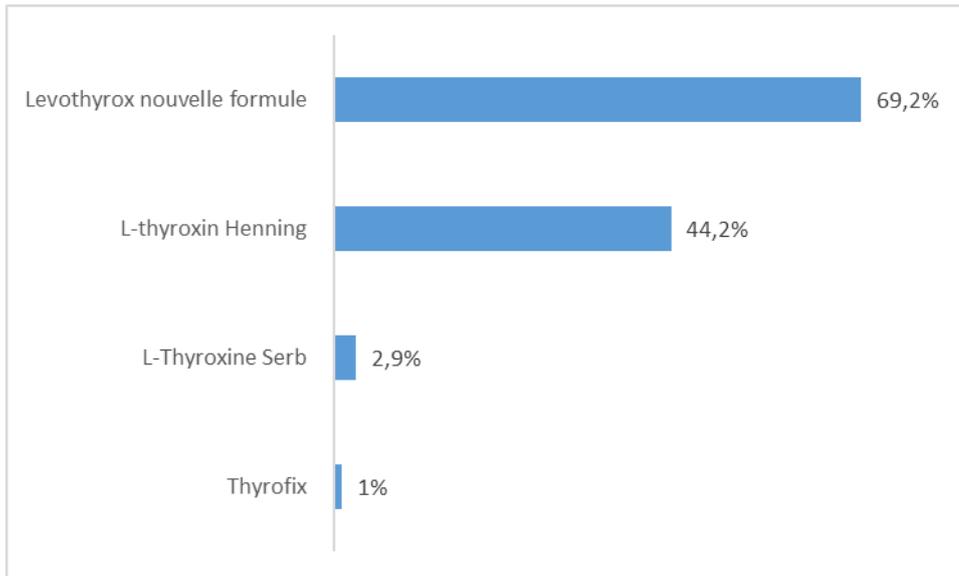


Figure 18 : Marque de thyroxine la plus prescrite

Concernant les autres arguments contre un effet nocebo cités par les médecins, il y en avait globalement quatre.

Le principal argument était la survenue d'un réel déséquilibre biologique chez les patients symptomatiques, et cela même chez certains patients non symptomatiques. Le deuxième argument était l'amélioration des symptômes après changement de marque de lévothyroxine. Le troisième argument était le rôle que pouvait jouer les excipients en terme de tolérance, d'absorption, selon l'expérience que pouvait en avoir chaque médecin. Le quatrième et dernier argument était qu'il existait des symptômes marqués chez des patients habituellement non plaintifs, chez des patients totalement non informés du changement de formulation (ni même par les médias), et même chez des médecins consommateurs de LT depuis plusieurs années avec des bilans biologiques non déséquilibrés (2 cas).

Pour 84% (87) des médecins, les effets indésirables étaient attribuables à un effet nocebo (Figure 19).

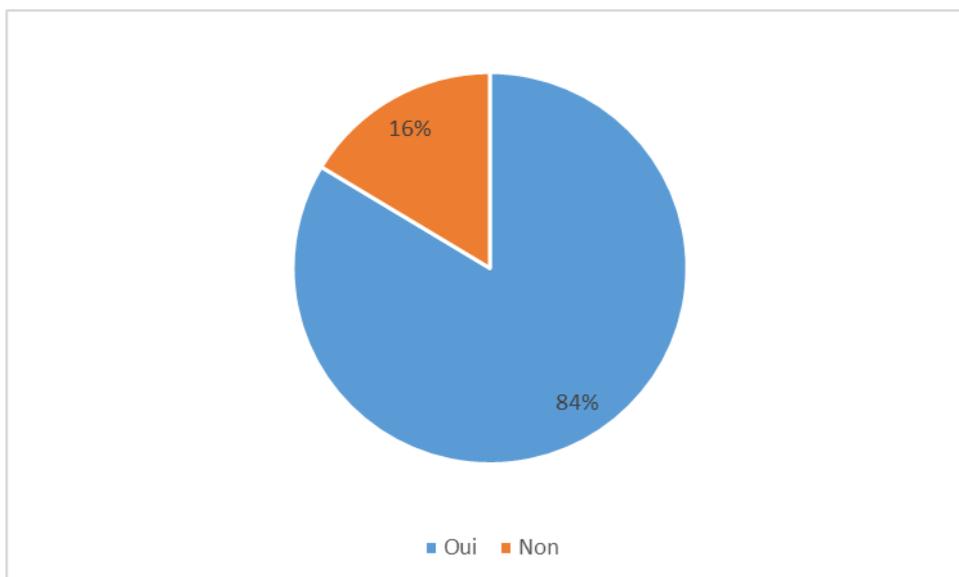


Figure 19 : Effets indésirables attribuables à un effet nocebo

3.5. Gestion de la « crise »

La gestion de cette crise a été satisfaisante pour 9.6% (10) des médecins, moyennement satisfaisante pour 33.7% (35) et non satisfaisante pour 56.7% (59) (Figure 20).

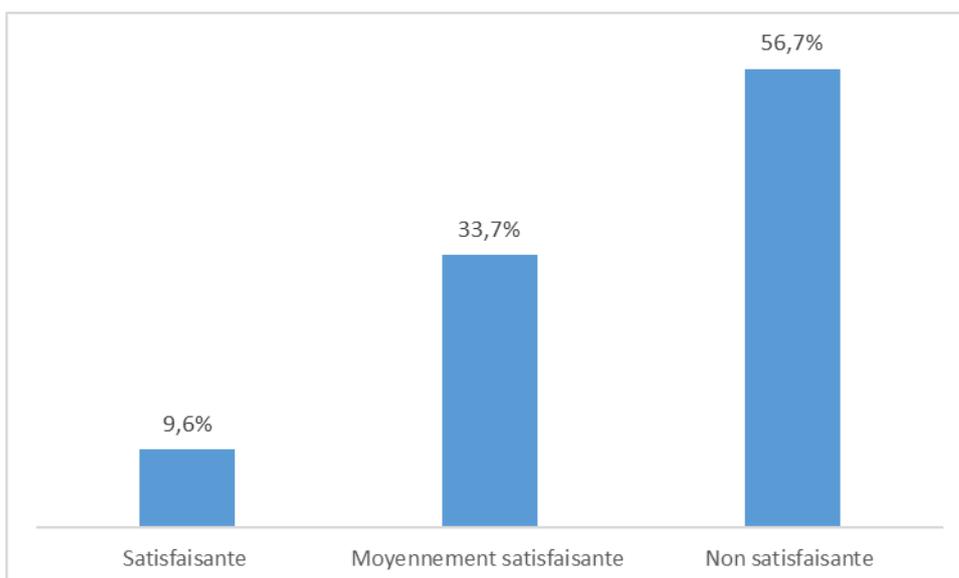


Figure 20 : Avis concernant la gestion de la "crise" du levothyrox par les autorités sanitaires

4. DISCUSSION

4.1. Principaux résultats

Cette étude réalisée auprès des médecins généralistes de l'Isère met en évidence qu'ils acceptent l'hypothèse qu'un effet nocebo est possible dans cette crise. Mais pour confirmer ou infirmer objectivement l'hypothèse d'un effet nocebo de la nouvelle formulation du LT, il serait nécessaire de réaliser une étude comparative prospective en double aveugle. En l'absence de celle-ci, il n'est pas possible de trancher avec rigueur.

Ainsi, 84% (87) des médecins étaient en accord avec l'hypothèse d'un effet nocebo pour expliquer les effets indésirables suite au nouveau LT.

Parmi les arguments avancés pour justifier cette position, la surmédiation de cette affaire arrive en premier, avec 72% (75) des médecins qui déclarent avoir souvent et 18% (19) toujours une augmentation des plaintes après la médiation soit dès août 2017.

Un deuxième argument qui revenait fréquemment était que la survenue des effets indésirables concernait surtout les patients ayant une fragilité sur le plan psychologique. Il était cité notamment les patients plutôt anxieux, anxio-dépressif, et revendicateurs.

Un troisième argument était la stabilisation sur le plan symptomatique des patients malgré la poursuite du nouveau LT (déclarée par 53% soit 55 médecins).

Par contre, il est à noter que seulement 38% (39) (2% toujours et 36% souvent) des médecins déclaraient une amélioration des symptômes après explication et réassurance.

Un dernier argument était que les effets indésirables étaient généraux, fluctuants et non spécifiques de la pathologie thyroïdienne avec des bilans biologiques normaux (dosage de la TSH rarement déséquilibré pour 67% soit 70 médecins et jamais déséquilibré pour 25% soit 26 médecins).

Ces arguments en faveur d'un effet nocebo sont en accord avec les éléments retrouvés dans la littérature (12,13,14,15,16). On retrouve également des éléments concordants dans la littérature avec notre étude concernant l'impact des médias (12,17).

96% (100) des médecins déclaraient avoir eu des plaintes de la part des patients après introduction de la nouvelle formulation du LT. Parmi eux, 41% (43) des médecins déclaraient avoir 5 à 10 patients, 30% (31) des médecins 11 à 20 patients et 20% (21) des médecins moins de 5 patients se plaignant d'effets indésirables.

Il est intéressant de noter la contradiction apparente entre le délai de survenue des effets indésirables déclaré et le principal argument cité en faveur d'un effet nocebo (survenue des effets indésirables suite à la surmédiation de l'affaire). En effet, 44,2% (15,4% + 28,8%) soit 46 médecins déclaraient la survenue des effets indésirables dans les 2 mois suivant l'introduction du nouveau LT alors que la médiation est survenue à la mi-août 2017, soit 5 mois après l'introduction de la nouvelle formulation (fin mars). Ceci étant, il était difficile de savoir à quelle date exacte les patients avaient commencé le nouveau LT.

Concernant le dosage de la TSH avant le changement de formulation du LT, 83% (86) des médecins n'en avaient pas fait et seulement 5% (5) des médecins avaient dosé la TSH chez les patients à risque. Celui-ci avait pourtant été préconisé dans la lettre d'information adressée aux médecins (3). Ceci étant, 37,5% (39) des médecins déclaraient avoir été informés du changement de formulation du LT par courrier postal et 31,7% (33) par messagerie électronique, soit 69,9% des médecins. Il est très probable que l'ANSM ou le laboratoire Merck ait communiqué par l'un de ces deux moyens. Ainsi il est difficile de

connaître la réalité de l'information donnée aux médecins par l'ANSM ou le laboratoire Merck.

Il est à noter que 76% (79) des médecins déclaraient avoir dosé la TSH après introduction du nouveau LT, et cela entre 6 et 8 semaines après pour 72% (74) d'entre eux. Cette attitude est conforme aux recommandations de la Société Française d'Endocrinologie (SFE) (2). Pour le dosage après le changement, les principales réponses autres étaient un dosage chez les patients fragiles et de manière non systématique.

4.2. Limites de l'étude

4.2.1. Biais de sélection

L'Ordre des médecins de l'Isère ayant refusé de diffuser le questionnaire, celui-ci n'a donc pas pu être transmis à tous les médecins de l'Isère et surtout du Nord Isère (les médecins sélectionnés étaient principalement les correspondants du CHU de Grenoble).

Le questionnaire était diffusé par internet. Ainsi, seuls les médecins possédant un accès à Internet et une messagerie électronique pouvaient recevoir le questionnaire.

D'autre part, le recrutement était basé sur le volontariat (taux de réponse de 16%) ce qui a probablement sélectionné des médecins particulièrement intéressés par cette « crise » du LT.

Le taux de réponse était de 16% mais très probablement sous-estimé devant des doublons (questionnaire envoyé à la fois au secrétariat du cabinet et aux médecins du cabinet) non distinguables et un nombre d'échec d'envoi du questionnaire non comptabilisable.

4.2.2. *Biais de déclaration*

Le recours à des auto-questionnaires a pu être à l'origine d'un biais de déclaration : les médecins ne connaissant pas le nombre exact de leurs patients sous LT, ne se souvenant pas forcément des patients symptomatiques, des dosages faits et des changements faits. En effet, il y a eu des retours de médecins qui confirmaient que les réponses à certaines questions n'étaient pas précises mais correspondaient plutôt à une estimation.

4.2.3. *Biais de réalisation*

Il y a eu certains dysfonctionnements informatiques lors du remplissage du questionnaire : plusieurs médecins ont fait des retours signalant qu'ils étaient bloqués sur une question avec impossibilité de répondre aux questions suivantes. Il est probable que ce dysfonctionnement ait pu arriver à d'autres participants mais n'a pas été signalé.

D'autre part, des réponses multiples ont été données à des questions initialement prévues à réponse unique. Effectivement, comme vous pouvez le constater sur le questionnaire (retranscrit directement du logiciel de diffusion) en annexe 1, il était demandé aux participants de sélectionner une ou plusieurs réponses pour les questions 3, 5, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 24, alors que ces questions étaient prévues pour une réponse unique. Ce dysfonctionnement est survenu malgré que le questionnaire ait été testé avant la diffusion aux médecins, et pose la question d'un problème de paramétrage des questions qui a probablement dû apparaître secondairement. Ainsi pour 12 questions, il existe un nombre total de réponses supérieur au nombre total de questionnaires inclus, allant de 105 à 122 réponses pour 104 questionnaires inclus (voir Annexe 2). Par conséquent ce dysfonctionnement est à prendre en considération dans l'analyse et l'interprétation de nos résultats.

Un autre élément concerne la question de la date d'information du changement de formulation. 23.7% (24) des médecins ont déclaré avoir été informés en 2018, ce qui paraît très peu probable. Il s'agit sûrement d'une erreur dans la sélection de l'année dans le déroulé

du questionnaire. De plus, il existe ici un nombre de réponse inférieur au nombre de questionnaire inclus (97 réponses).

4.2.4. Biais d'interprétation

Certaines questions du formulaire ont pu être mal comprises de par la formulation de la question et entraîner des réponses erronées. La formulation « le plus souvent » a pu induire en erreur les participants dans leur réponse malgré un souci d'objectivité dans la réalisation du questionnaire.

4.3. Points forts de l'étude

Dans cette polémique autour de la nouvelle formulation du LT, beaucoup d'études ont été menées notamment sur les patients ayant présenté des effets indésirables et sur la composition du médicament. Cependant, aucune ne s'est intéressée aux médecins généralistes qui, rappelons-le, sont les premiers prescripteurs du LT et donc en première ligne face aux patients.

Ainsi, malgré les biais existant dans cette étude, elle nous oriente concernant l'avis des généralistes et nous montre qu'une grande majorité des médecins accepte l'hypothèse de la possibilité d'un effet nocebo. Ceci montre que, si effectivement il s'agit d'un effet nocebo, alors les médecins généralistes auraient pu jouer un rôle essentiel pour limiter cette crise.

De ce fait, le problème semble essentiellement lié à un problème de communication de la part de l'ANSM et du laboratoire Merck envers les médecins, et d'accompagnement des patients.

En effet, plus de la moitié des médecins ayant répondu au questionnaire déclaraient ne pas être satisfaits de la gestion de cette « crise » par les autorités sanitaires, soit 56.7% (59). Seulement 9.6% (10) des médecins déclaraient être satisfaits de cette gestion.

4.4. Perspectives

Les résultats de cette étude nous amènent à penser qu'il existe une frustration des médecins généralistes envers les autorités sanitaires. En effet, suite à la polémique, le manque d'information a été ouvertement reconnu par l'ANSM.

En recours à ce sentiment de frustration, il est nécessaire de promouvoir une meilleure collaboration et communication dans le but d'assurer une prise en charge optimale des patients, tout en renforçant le rôle du médecin généraliste. Notre étude donne ainsi des clés pour limiter d'éventuelles autres crises à venir.

THÈSE SOUTENUE PAR : Aytekin ERCIYAS

TITRE :

**EFFETS INDESIRABLES DU LEVOTHYROX NOUVELLE FORMULE :
L'HYPOTHESE D'UN EFFET NOCEBO EST-ELLE ACCEPTEE
PAR LES MEDECINS GENERALISTES ?**

CONCLUSION :

Le changement de formulation du Levothyrox a entraîné une « crise » au niveau national. Les autorités sanitaires ne semblent pas retrouver d'effets indésirables nouveaux ou graves par rapport à l'ancienne formulation du Levothyrox et proposent l'hypothèse d'un effet nocebo. Pourtant, les associations de patients rapportent des effets indésirables avec un retentissement important sur la vie quotidienne.

Dans cette polémique, le point de vue des médecins généralistes, premiers prescripteurs du Levothyrox, n'était pas au premier plan.

Ainsi, cette étude réalisée auprès des médecins généralistes de l'Isère avait pour objectif d'évaluer leur adhésion à l'hypothèse d'un effet nocebo pour expliquer les effets indésirables de la nouvelle formulation du Levothyrox. Malgré qu'il soit nécessaire de réaliser une étude comparative prospective en double aveugle pour confirmer ou infirmer objectivement l'hypothèse d'un effet nocebo, cette étude montre que la majorité des médecins généralistes accepte la possibilité d'un effet nocebo dans la survenue des effets indésirables chez les patients. Par conséquent, s'il s'agit effectivement d'un effet nocebo, les médecins généralistes auraient pu jouer un rôle essentiel pour limiter cette crise, sous réserve d'une meilleure communication entre l'ANSM, le laboratoire Merck et les médecins généralistes.

Effectivement, la lettre d'information avant le changement de formulation du Levothyrox est passée quasi inaperçue. Le taux de satisfaction des médecins dans la gestion de cette crise est

très bas. Cela pose la question d'une certaine frustration envers les autorités qui pourrait faire l'objet d'une étude à ce sujet.

Il est de ce fait important et nécessaire d'établir une meilleure collaboration entre médecins et autorités afin de favoriser une prise en charge optimale du patient et de restaurer la confiance de ce dernier envers son médecin et les autorités.

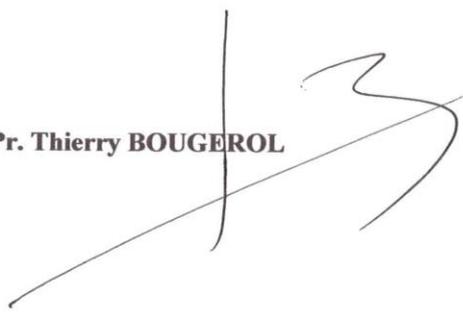
VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le :

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Thierry BOUGEROL

RESUME

Effets indésirables du Levothyrox® nouvelle formule : l'hypothèse d'un effet nocebo est-elle acceptée par les médecins généralistes ?

INTRODUCTION. - Le changement de formulation du Levothyrox en mars 2017 a entraîné une polémique à l'échelle nationale. Les sociétés savantes ne semblent pas retrouver d'effets indésirables nouveaux ou graves et proposent l'hypothèse d'un effet nocebo. Les patients n'acceptent pas cette hypothèse. Les médecins généralistes étant les premiers prescripteurs, l'objectif de cette étude était d'évaluer l'adhésion des médecins généralistes de l'Isère à l'hypothèse d'un effet nocebo pour expliquer les effets indésirables de la nouvelle formulation du Levothyrox®.

METHODE. - Cette enquête descriptive a été réalisée au moyen d'un questionnaire envoyé par internet à tous les médecins généralistes libéraux de l'Isère entre juillet et septembre 2018.

RESULTATS. - Cent quatre questionnaires (104) ont été inclus. Quatre-vingt-seize pour cent (96%) des médecins déclaraient avoir eu des plaintes après introduction de la nouvelle formulation. Quatre-vingt-quatre pour cent (84%) des médecins étaient en accord avec l'hypothèse d'un effet nocebo. Parmi les arguments avancés, 72% des médecins déclaraient avoir souvent une augmentation des plaintes après la médiatisation. La survenue des effets indésirables serait plus fréquente chez des patients ayant une fragilité sur le plan psychologique. Les effets indésirables rapportés étaient généraux, fluctuants, et non spécifiques de la pathologie thyroïdienne. La TSH était rarement déséquilibrée (67%). Cependant le dosage de la TSH n'avait pas été réalisé dans la majorité des cas (83%). Soixante-dix pour cent (70%) des médecins déclaraient avoir été informés du changement par messagerie électronique ou courrier. La gestion de cette crise par les autorités était jugée globalement insuffisante (56,7%).

CONCLUSION. – Pour confirmer ou infirmer objectivement l’hypothèse d’un effet nocebo de la nouvelle formulation du levothyrox, il serait nécessaire de réaliser une étude comparative prospective en double aveugle, et en l’absence ou en attente de celle-ci il n’est pas possible de trancher avec rigueur.

Cependant notre travail démontre que la majorité des médecins généralistes de l’Isère acceptent l’hypothèse qu’un effet nocebo est possible. Ceci montre que, si effectivement il s’agit d’un effet nocebo, alors les médecins généralistes auraient pu jouer un rôle essentiel pour limiter cette crise, sous réserve d’une meilleure communication entre l’ANSM, le laboratoire Merck et les médecins généralistes. Notre étude donne ainsi des clés pour limiter d’éventuelles autres crises à venir.

Mots-clés : Thyroxine, Effet Nocebo, Médecins Généralistes, Cliniciens

ABSTRACT

Adverse effects of new formulation of Levothyrox: is the hypothesis of a nocebo effect accepted by general practitioners?

INTRODUCTION. - The change of the pharmaceutical formulation of Levothyrox in March 2017 has induced an important controversy in France. In this context, concerned learned societies have studied the question. As a result, they have not found any additional side effect related to this new formulation. Finally, they have suggested a nocebo effect hypothesis to explain these complaints. The main aim of this study is to evaluate whether general practitioners in Isère adhere to this hypothesis.

METHOD. - This descriptive study was conducted through an online questionnaire sent to all liberal general practitioners in Isère between July and September 2018.

RESULTS. - Data provided by 104 questionnaires were analyzed. Ninety-six percent (96%) of physicians have reported complaints after the introduction of the new formulation. Among them, 84% suggested a nocebo effect hypothesis. Seventy-two percent (72%) of practitioners reported that they often noted more complaints after the media coverage. The occurrence of adverse events was mainly reported by psychologically fragile patients. Reported adverse effects were systemic, fluctuating, and nonspecific for thyroid disorders. TSH was rarely unbalanced (67%). However, TSH dosage was not performed in the majority of cases (83%). Seventy percent (70%) of physicians reported having been warned of the formulation change by e-mail or mail. The management of this crisis by the authorities was insufficient (56.7%).

CONCLUSION. - Our study shows that the majority of general practitioners in Isère accept the hypothesis that a nocebo effect is possible. This shows that, if indeed it is a nocebo effect, general practitioners could have played a key role in limiting this crisis, subject to better communication between the ANSM, the Merck laboratory, general practitioners. Our

study thus gives keys to limit any future crises. Finally, to confirm or deny the hypothesis of a nocebo effect of the new formulation of levothyrox, it would be necessary to carry out a prospective double-blind comparative study.

Keywords: Thyroxine, Nocebo Effect, General Practitioner, Physicians

BIBLIOGRAPHIE

1. SFEndocrino [Internet]. [cité 5 août 2018]. Disponible sur: <http://www.sfendocrino.org/article/247/polycopie-de-semiologie>
2. SFEndocrino [Internet]. [cité 5 août 2018]. Disponible sur: <http://www.sfendocrino.org/article/399/item-248-ndash-hypothyroidie>
3. 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 5 août 2018]. 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>
4. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 août 2018]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=etude+bioequivalence+levothyrox&ok=Valider
5. 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*. févr 2017;33(2):169-74.
6. Devers G. Levothyrox : Rejet d'un référent-liberté. *Droit, Déontologie & Soins*. 1 mars 2018;18(1):69-73.
7. Gerson M. Du Mediator® au Levothyrox® : comment mieux informer les prescripteurs ? *Médecine*. 1 déc 2017;13(10):436.
8. Mission « flash » sur le Levothyrox. Communication de M. Jean-Pierre Door. Mardi

31 octobre 2017. <http://www2.assemblee-nationale.fr>.

9. Diversification de l'offre de spécialités à base de lévothyroxine - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 mars 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Diversification-de-l-offre-de-specialites-a-base-de-levothyroxine-Point-d-Information>
10. 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 5 août 2018]. Disponible sur: <https://ansm.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>
11. L'ANSM confirme la bonne qualité de la nouvelle formule du Levothyrox - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 août 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/L-ANSM-confirme-la-bonne-qualite-de-la-nouvelle-formule-du-Levothyrox-Communique>
12. Mouly S, Bergmann J-F, Molimard M. The nocebo effect: Various aspects and consequences in clinical practice. *Rev Med Interne*. mai 2018;39(5):315-20.
13. Planès S, Villier C, Mallaret M. The nocebo effect of drugs. *Pharmacol Res Perspect*. avr 2016;4(2):e00208.
14. Corsi N, Emadi Andani M, Tinazzi M, Fiorio M. Changes in perception of treatment efficacy are associated to the magnitude of the nocebo effect and to personality traits. *Sci Rep*. 29 2016;6:30671.

15. Häuser W, Hansen E, Enck P. Nocebo Phenomena in Medicine. *Dtsch Arztebl Int.* juin 2012;109(26):459-65.
16. Jakovljevic M. The placebo-nocebo response: controversies and challenges from clinical and research perspective. *Eur Neuropsychopharmacol.* mars 2014;24(3):333-41.
17. Faasse K, Cundy T, Petrie KJ. Medicine and the media. Thyroxine: anatomy of a health scare. *Brit Med J* 2009;339:b5613.

ANNEXE 1 : Questionnaire

Effets indésirables du Levothyrox® nouvelle formule : l'hypothèse d'un effet nocebo est-elle acceptée par les médecins généralistes ?

Chers confrères,

J'effectue un travail de thèse concernant la crise du levothyrox.

Certains experts et sociétés savantes proposent l'hypothèse suivante :

L'essentiel des effets indésirables de la nouvelle formulation du levothyrox sont liés à un effet nocebo.

Cette hypothèse ne semble pas bien admise par les associations de patients.

Les médecins généralistes étant en première ligne face aux patients dans cette crise, je voudrais étudier votre position quant à cette hypothèse d'un effet nocebo : cette hypothèse vous apparaît-elle satisfaisante ou non ?

Pour cela, j'ai réalisé un questionnaire court, composé de 26 questions, qui vous prendra entre **5 et 10 minutes** et qui s'adresse aux médecins généralistes de l'Isère.

Vos réponses seront très importantes pour analyser quelle est la vision des généralistes sur les fondements de cette crise.

Merci pour votre contribution.

Aytekin ERCIYAS
Interne en médecine générale à Grenoble

1- Quel est votre sexe ?

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Féminin
- Masculin

2- Quel est votre âge ?

Seuls des nombres peuvent être entrés dans ce champ.
Veillez écrire votre réponse ici :

•

3- Quel est environ l'effectif de vos patients sous levothyrox ?

Cochez la ou les réponses
Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Moins de 5
- Entre 5 et 10
- Entre 11 et 20
- Entre 21 et 30
- Entre 31 et 40
- Entre 41 et 50
- Autre:

4- Avez-vous été informé du changement de formulation du levothyrox ?

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

5- Si oui, par quel moyen ?

Cochez la ou les réponses

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Courrier postal
- Email
- Téléphone
- Autre:

6- A quelle date (mois + année) ?

Veillez entrer une date :

7- En avez-vous informé vos patients ?

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

8- Avez-vous fait un dosage de la TSH systématiquement AVANT instauration de la nouvelle formulation ?

Cochez la ou les réponses

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- OUI
- NON
- Chez les patients à risque
- Autre:

9- Avez-vous fait un dosage de la TSH systématiquement APRES instauration de la nouvelle formulation ?

Cochez la ou les réponses

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- OUI
- NON
- Autre:

10- Si oui, combien de temps après ?

Cochez la ou les réponses

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- 4 semaines
- 6 semaines
- 8 semaines
- Autre:

11- Y a-t-il eu des plaintes de la part de vos patients en terme d'effets indésirables après introduction du nouveau levothyrox ?

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

12- Quel est le nombre de vos patients s'étant plaints d'effets indésirables après introduction du nouveau levothyrox ?

Cochez la ou les réponses

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Moins de 5
- Entre 5 et 10
- Entre 11 et 20
- Entre 21 et 30
- Entre 31 et 40
- Entre 41 et 50
- Autre:

13- Le plus souvent, combien de temps après introduction du nouveau levothyrox ont eu lieu les plaintes en terme d'effets indésirables ?

Cochez la ou les réponses

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Moins de un mois
- Un à deux mois
- Plus de deux mois
- Autre:

14- Existait-il un déséquilibre sur le plan biologique chez les patients se plaignant d'effets indésirables ?

Cochez la ou les réponses

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- OUI
- NON
- Autre:

15- Pensez-vous que les effets indésirables soient attribuables à un effet nocebo ?

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

16- Arguments pour un effet nocebo

Avez-vous constaté une augmentation des plaintes en terme d'effets indésirables après la médiatisation du changement de formulation soit après aout 2017 ?

Cochez la ou les réponses

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Toujours
- Souvent
- Rarement
- Jamais

17- Arguments pour un effet nocebo

Avez-vous constaté une stabilisation des patients symptomatiques avec la poursuite de la nouvelle formulation (si poursuite) ?

Cochez la ou les réponses

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Toujours
- Souvent
- Rarement
- Jamais

18- Arguments pour un effet nocebo

Avez constaté une amélioration des symptômes après explication et réassurance des patients quant à la nouvelle formulation du levothyrox ?

Cochez la ou les réponses

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Toujours
- Souvent
- Rarement
- Jamais

19- Arguments pour un effet nocebo

Quels sont vos arguments pour un effet nocebo ? (Éléments autres que questions précédentes)

Veillez écrire votre réponse ici :

20- Arguments contre un effet nocebo

Avez-vous constaté un déséquilibre sur le plan biologique avec le dosage de la TSH chez les patients symptomatiques ?

Cochez la ou les réponses

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Toujours
- Souvent
- Rarement
- Jamais

21- Arguments contre un effet nocebo

Avez-vous diagnostiqué une autre pathologie pouvant expliquer les symptômes rapportés par les patients ?

Cochez la ou les réponses

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Toujours
- Souvent
- Rarement
- Jamais

22- Arguments contre un effet nocebo

Existait-il une modification ou une introduction d'autres traitements pouvant expliquer les symptômes ?

Cochez la ou les réponses

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Toujours

- Souvent
- Rarement
- Jamais

23- Arguments contre un effet nocebo

Avez-vous constaté une stabilisation clinique avec le changement pour une autre marque de thyroxine : L-thyroxin Henning, Thyrofix, L-Thyroxine Serb ?

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

24- Arguments contre un effet nocebo

A ce jour, quelle est la marque de thyroxine la plus prescrite à vos patients ?

Cochez la ou les réponses

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- L-thyroxin Henning
- Thyrofix
- L-Thyroxine Serb
- Levothyrox nouvelle formule
- Autre:

25- Arguments contre un effet nocebo

Quels sont vos arguments contre un effet nocebo ? (Éléments autres que questions précédentes)

Veillez écrire votre réponse ici :

26- Que pensez-vous de la gestion de cette « crise » par les autorités sanitaires ? La gestion a été :

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Satisfaisante
- Moyennement satisfaisante
- Non satisfaisante

Envoyer votre questionnaire.

Merci d'avoir complété ce questionnaire.

ANNEXE 2 : Tableau des résultats

| | | Population totale : n = 104 médecins | |
|--|-----------|--------------------------------------|-------------|
| | | Effectif | Pourcentage |
| Information des médecins concernant le changement de formulation du LT | Oui | 77 | 74% |
| | Non | 27 | 26% |
| | Total | 104 | |
| | <hr/> | | |
| Moyens par lesquels les médecins ont été informés du changement de formulation du LT | Courrier | 39 | 37,50% |
| | Email | 33 | 31,70% |
| | Téléphone | 2 | 1,90% |
| | Autre | 45 | 43,30% |
| | Total | 119 | |
| <hr/> | | | |
| Date d'information du changement de formulation du LT par les médecins | janv-17 | 2 | 2% |
| | févr-17 | 9 | 9% |
| | mars-17 | 7 | 7% |
| | avr-17 | 4 | 4% |
| | mai-17 | 9 | 9% |
| | juin-17 | 16 | 16% |
| | juil-17 | 10 | 10% |
| | août-17 | 7 | 7% |
| | sept-17 | 4 | 4% |
| | oct-17 | 2 | 2% |
| | nov-17 | 3 | 3% |
| | déc-17 | 1 | 1% |
| | En 2018 | 23 | 23,7% |
| | Total | 97 | |
| | <hr/> | | |

| | | | |
|---|----------------------------|-----|-------|
| Information donnée aux patients concernant le changement de formulation du LT | Oui | 51 | 49,0% |
| | Non | 51 | 49,0% |
| | Sans réponse | 2 | 1,9% |
| | Total | 104 | |
| | | | |
| Dosage de la TSH Avant introduction du nouveau LT | Oui | 9 | 8,7% |
| | Non | 86 | 82,7% |
| | Chez les patients à risque | 5 | 4,8% |
| | Autre | 8 | 7,7% |
| | Total | 108 | |
| Dosage de la TSH Après introduction du nouveau LT | Oui | 79 | 76,0% |
| | Non | 20 | 19,2% |
| | Autre | 6 | 5,8% |
| | Total | 105 | |
| | | | |
| Délai du dosage de la TSH après instauration du nouveau LT | 4 semaines | 11 | 10,6% |
| | 6 semaines | 39 | 37,5% |
| | 8 semaines | 35 | 33,7% |
| | Autre | 26 | 25,0% |
| | Total | 111 | |

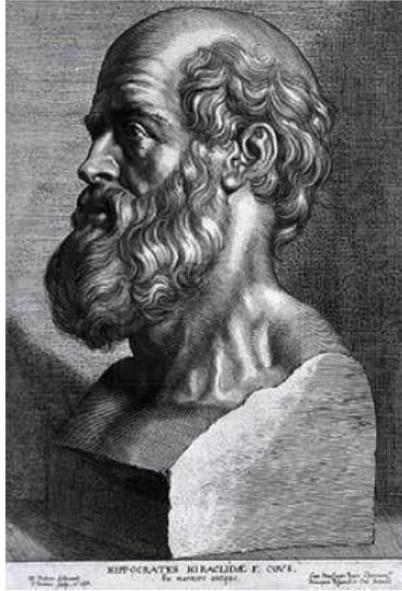
| | | | |
|---|-------------------|--------|-------|
| Plaintes en terme d'effets indésirables après introduction du nouveau LT | Oui | 100 | 96,2% |
| | Non | 4 | 3,8% |
| | Total | 104 | |
| | <hr/> | | |
| Délai de survenue des effets indésirables après introduction du nouveau LT | Moins de un mois | 16 | 15,4% |
| | Un à deux mois | 30 | 28,8% |
| | Plus de deux mois | 55 | 52,9% |
| | Autre | 6 | 5,8% |
| | Total | 107 | |
| <hr/> | | | |
| Nombre de patients s'étant plaints d'effets indésirables après introduction du nouveau LT | Moins de 5 | 21 | 20,2% |
| | Entre 5 et 10 | 43 | 41,3% |
| | Entre 11 et 20 | 31 | 29,8% |
| | Entre 21 et 30 | 7 | 6,7% |
| | Entre 31 et 40 | 1 | 1,0% |
| | Entre 41 et 50 | 1 | 1,0% |
| | Total | 104 | |
| | <hr/> | | |
| Par Médecin | Moyenne | 11 | |
| | IC 95% | [9-13] | |
| | Min-Max | 2-46 | |
| <hr/> | | | |

| | | | |
|--|----------|-----|-------|
| Déséquilibre de la TSH chez les patients ayant présenté des effets indésirables | Oui | 6 | 5,8% |
| | Non | 74 | 71,2% |
| | Autre | 29 | 27,9% |
| | Total | 109 | |
| Augmentation des plaintes en termes d'effets indésirables après la médiatisation du changement de formulation soit après aout 2017 | Toujours | 19 | 18,3% |
| | Souvent | 75 | 72,1% |
| | Rarement | 10 | 9,6% |
| | Jamais | 0 | 0,0% |
| | Total | 104 | |
| Stabilisation des patients symptomatiques avec la poursuite de la nouvelle formulation | Toujours | 7 | 6,7% |
| | Souvent | 48 | 46,2% |
| | Rarement | 44 | 42,3% |
| | Jamais | 7 | 6,7% |
| | Total | 106 | |
| Amélioration des symptômes après explication et réassurance des patients quant à la nouvelle formulation du levothyrox | Toujours | 2 | 1,9% |
| | Souvent | 37 | 35,6% |
| | Rarement | 57 | 54,8% |
| | Jamais | 10 | 9,6% |
| | Total | 106 | |

| | | | |
|--|-----------------------------|-----|-------|
| Déséquilibre sur le plan biologique (TSH) chez les patients symptomatiques | Toujours | 0 | 0,0% |
| | Souvent | 9 | 8,7% |
| | Rarement | 70 | 67,3% |
| | Jamais | 26 | 25,0% |
| | Total | 105 | |
| Diagnostic d'une autre pathologie pouvant expliquer les symptômes rapportés par les patients | Toujours | 1 | 1,0% |
| | Souvent | 10 | 9,6% |
| | Rarement | 61 | 58,7% |
| | Jamais | 33 | 31,7% |
| | Total | 105 | |
| Modification ou introduction d'autres traitements pouvant expliquer les symptômes | Toujours | 0 | 0,0% |
| | Souvent | 1 | 1,0% |
| | Rarement | 61 | 58,7% |
| | Jamais | 42 | 40,4% |
| | Total | 104 | |
| Stabilisation clinique avec le changement pour une autre marque de thyroxine | Oui | 86 | 83% |
| | Non | 18 | 17% |
| | Total | 104 | |
| Marque de thyroxine la plus prescrite | Thyrofix | 1 | 1,0% |
| | L-Thyroxine Serb | 3 | 2,9% |
| | L-thyroxin Henning | 46 | 44,2% |
| | Levothyrox nouvelle formule | 72 | 69,2% |
| | Total | 122 | |

| | | | |
|---|-------|-----|-----|
| Effets indésirables attribuables à un effet nocebo | Oui | 87 | 84% |
| | Non | 17 | 16% |
| | Total | 104 | |

| | | | |
|--|------------------------------|-----|-------|
| Avis concernant la gestion de la "crise" du levothyrox par les autorités sanitaires | Satisfaisante | 10 | 9,6% |
| | Moyennement satisfaisante | 35 | 33,7% |
| | Non satisfaisante | 59 | 56,7% |
| | Total | 104 | |



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

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