



HAL
open science

Impact de la crise Levothyrox® sur les médecins généralistes : étude quantitative auprès des médecins généralistes de l'Oise

Sarah Berrocal-Zejli

► **To cite this version:**

Sarah Berrocal-Zejli. Impact de la crise Levothyrox® sur les médecins généralistes : étude quantitative auprès des médecins généralistes de l'Oise. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02409149

HAL Id: dumas-02409149

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02409149>

Submitted on 13 Dec 2019

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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ANNEE 2019

N°2019-119

**IMPACT DE LA CRISE LEVOTHYROX® SUR
LES MEDECINS GENERALISTES**

Etude quantitative auprès des médecins généralistes de l'Oise

**THESE POUR LE DOCTORAT DE MEDECINE
(DIPLOME D'ETAT)
Spécialité Médecine Générale**

**PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 25 SEPTEMBRE 2019**

par

Madame Sarah BERROCAL-ZEJLI

Présidente du jury : Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD

Juges :
Monsieur le Professeur Patrice FARDELLONE
Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU
Monsieur le Professeur Pierre-Louis DOUTRELLOT

Directrice de thèse : Madame le Docteur Jessica RENARD

A ma présidente de jury,

Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques)

*Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse,
Recevez mes sincères remerciements et le témoignage de ma haute considération.*

A mes juges,

Monsieur le Professeur Patrice FARDELLONE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Rhumatologie)

Chef du service de Rhumatologie

Pôle « Autonomie »

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail,
Soyez assuré de mon profond respect et de ma plus grande reconnaissance.*

Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Nutrition)

Chef du service Endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition

Pôle « Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie »

(D.R.I.M.E.)

*Vous me faites l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury,
Soyez assuré de mon profond respect et de ma gratitude.*

Monsieur le Professeur Pierre-Louis DOUTRELOT

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Médecine physique et de réadaptation)

Responsable du Centre d'activité MPR Orthopédique

Pôle « Autonomie »

*Vous me faites l'honneur de participer à ce jury,
Recevez à l'occasion de ce travail mon profond respect et mes sincères remerciements.*

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Jessica RENARD

Médecin généraliste

Chef de Clinique

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail.

Je te remercie de l'intérêt que tu y as porté, de ton accompagnement et de tes conseils.

A mon *mari*,

Tu m'as soutenue et accompagnée et c'est grâce à toi que j'en suis là aujourd'hui. Merci pour ta présence et ton amour.

A ma *famille*, ma ressource,

A ma mère et mon beau-père,

Merci pour les valeurs que vous m'avez transmises. Je ne vous remercierai jamais assez de votre soutien indéfectible.

A mes sœurs,

Merci à toutes les deux d'être telles que vous êtes. Les prochaines thèses seront les vôtres, je suis fière de vous.

A mon père et ma belle-mère,

Merci pour votre soutien et vos encouragements. Vos conseils ont permis mon accomplissement.

A ma grand-mère, merci pour ton soutien, ton amour, ta bienveillance et ta générosité.

A mon grand-père, qui nous manque tellement. Il aurait été heureux et fier d'être présent.

A mon grand-père Amable, merci pour toute l'affection que tu me voues.

A mes oncles et tantes, mes cousins, mes cousines,

Merci de votre soutien et des moments partagés ensemble. Vivement la prochaine réunion de famille.

A ma belle-famille,

Merci de votre accueil dans votre si belle famille. Vous êtes trop nombreux pour être tous nommés mais j'ai une pensée pour chacun d'entre vous. Un merci particulier à Hasnae pour son travail de relecture.

A *mes amis*, qui ont été présents au fil des années, merci pour les bons moments passés ensemble.

Aux belles rencontres durant mon internat,

Aux urgences de Compiègne,

A Camille, à Caroline et aux deux Alice pour ce merveilleux semestre. Vous êtes passées du statut de co-internes à celui de véritables amies. Merci d'être à mes côtés depuis plusieurs années, j'espère qu'il y en aura encore beaucoup d'autres.

A l'équipe des service des urgences et gériatrie de Compiègne, vous m'avez aidée et encouragée à devenir le médecin que je suis aujourd'hui.

A mes maîtres de stage de Médecine générale, merci de m'avoir fait partager votre savoir et votre amour de la médecine.

Au service de pédiatrie de Creil, merci pour votre partage, votre générosité et votre bienveillance. Apprendre à vos côtés fût un réel plaisir.

Au service de Cardiologie d'Amiens,

A Marion, chef Gagan, Ahmad, Grégoire, Guillaume, Fanny et Chloé, je garde de ce semestre un très bon souvenir. Des amitiés sont nées, merci à tous pour ces bons moments.

Merci à Mesut pour son aide précieuse pour les statistiques.

Au service de réanimation de Creil, merci à tous pour vos conseils, votre humour et votre empathie. Un merci particulier à Valérie pour son aide.

A tous ceux que j'ai croisés au cours de mes années d'études, médecins, équipes soignantes, secrétaires et ASH, vous avez participé à mon accomplissement durant mon internat.

Table des matières

SOMMAIRE DES TABLEAUX	13
SOMMAIRE DES FIGURES	14
ABRÉVIATIONS	15
INTRODUCTION	17
1.1. Épidémiologie :	17
1.2. Physiopathologie :	17
1.2.1. Physiologie :	17
1.2.2. Hypothyroïdies :	18
1.3. Contexte :	20
MATERIEL ET METHODES	22
2.1. Type d'étude :	22
2.2. Population de l'étude :	22
2.2.1. Constitution de l'échantillon :	22
2.2.2. Mode de recrutement :	22
2.3. Questionnaire :.....	23
2.4. Recueil des données :	24
2.5. Analyse des données :	24
RÉSULTATS	25
3.1. Caractéristiques de la population étudiée :.....	25
3.2. Analyse uni-variée :	26
3.2.1. Les modifications du nombre de demandes :	26
3.2.2. Modifications réalisées par les médecins généralistes :.....	28
3.2.3. Les informations reçues par les médecins généralistes :	30
3.3. Analyse bi-variée :	31
3.3.1. L'utilité de l'information en fonction de l'informateur :	31
3.3.2. La modification du nombre de demandes en fonction de l'informateur:	31
3.3.3. La modification des demandes en fonction de l'utilité de l'information :	32
3.3.4. Les modifications réalisées par les médecins généralistes en fonction de l'informateur :	33
3.3.5. Les modifications réalisées par les médecins généralistes en fonction de l'utilité de l'information :	35
3.4. Analyse par groupes :	36
3.4.1. Les modifications du nombre de demandes en fonction des quatre groupes de médecins :	37
3.4.2. Les modifications réalisées en fonction des quatre groupes de médecins généralistes :	38
3.4.3. Les informations selon les quatre groupes de médecins :	39
DISCUSSION	41
4.1. Forces et limites de cette étude :	41
4.1.1. Points forts :	41
4.1.2. Les limites :	42
4.2. Discussion des principaux résultats :	43
4.2.1. Les modifications occasionnées par le changement de formule du Levothyrox® sur les consultations des médecins généralistes :	43

4.2.2. Les modifications occasionnées par le changement de formule du Levothyrox® sur les consultations des médecins généralistes en fonction de l'informateur :.....	45
4.3. Perspectives :	47
CONCLUSION :	48
BIBLIOGRAPHIE	49
ANNEXES	52
ANNEXE 1 : Lettre aux professionnels de santé	52
ANNEXE 2 : Lettre de présentation envoyée aux médecins généralistes.....	53
ANNEXE 3 : Questionnaire envoyé aux médecins généralistes.....	54
RÉSUMÉ	57

SOMMAIRE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques des médecins	25
Tableau 2 : Modifications des demandes en fonction de l'informateur du changement de formule	32
Tableau 3 : Modifications des demandes en fonction du jugement des médecins généralistes sur l'utilité de l'information reçue	33
Tableau 4 : Modifications réalisées par les médecins généralistes en fonction de l'informateur	34
Tableau 5 : Modifications réalisées en fonction du jugement des médecins généralistes sur l'utilité de l'information reçue	35
Tableau 6 : Impact sur les consultations des médecins généralistes en fonction des quatre groupes de médecins.....	37
Tableau 7 : Modifications réalisées par les médecins généralistes selon les quatre groupes	38
Tableau 8 : Information reçue et son utilité en fonction des quatre groupes de médecins ...	39

SOMMAIRE DES FIGURES

Figure 1 : Augmentation du nombre de consultations	26
Figure 2 : Augmentation du nombre de demandes de contrôles biologiques	26
Figure 3 : Modification de la durée des consultations	27
Figure 4 : Nécessité d'un temps supplémentaire d'éducation aux soins	27
Figure 5 : Modification de la posologie	28
Figure 6 : Substitution du Levothyrox®	28
Figure 7 : Cause de la substitution du Levothyrox®	29
Figure 8 : Initiation d'un traitement par Levothyrox®	29
Figure 9 : Demande d'avis endocrinologique	30
Figure 10 : Information reçue par les médecins généralistes sur le changement de formule du Levothyrox®	30
Figure 11 : Utilité de l'information reçue en fonction de l'informateur	31
Figure 12 : Groupes des médecins en fonction de leurs réponses	36

ABRÉVIATIONS

AFMT : Association Française des Malades de la Thyroïde
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
Anti-TPO: Anticorps anti-thyroperoxydase
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ASAT : Aspartate amino-transférase
CPK : Créatine Phospho Kinase
DCI : Dénomination Commune Internationale
HAS : Haute Autorité de Santé
Levothyrox® AF : Levothyrox® Ancienne Formule
Levothyrox® NF : Levothyrox® Nouvelle Formule
LDH : Lactate Déshydrogénase
MSU : Maître de Stage Universitaire
SFE : Société Française d'Endocrinologie
T3L : Triiodothyronine libre
T4L : Thyroxine libre
TRH : Hormone thyroïdienne
TSH : Hormone thyroïdienne-stimulante ou thyrotropine
UI : Unités internationales

INTRODUCTION

1.1. Épidémiologie :

L'hypothyroïdie est le trouble le plus fréquent de la glande thyroïde ; sa prévalence varie de 3 à 10 % selon les études avec une prédominance féminine (sex-ratio 2 à 3). Cette prévalence augmente avec l'âge, surtout après 65 ans.

50 % des hypothyroïdies périphériques sont auto-immunes, 40 % sont secondaires au traitement d'une hyperthyroïdie et 10 % sont secondaires à une mauvaise observance, de la radiothérapie ou iatrogénique. Les hypothyroïdies centrales restent rares.(1)

On estime le nombre d'hypothyroïdiens dans le monde à environ 200 millions.(2) (3)

Le nombre de personnes traitées dans la population générale, en 2017, est estimé à environ 2,6 millions. (4)

1.2. Physiopathologie :

1.2.1. Physiologie :

La thyroïde est une glande endocrine située en cervical antérieur.

La glande thyroïde synthétise et sécrète de la thyroxine (ou tétrarodoxine, T4) et de la triiodothyroxine (T3), hormones impliquées dans la régulation de la plupart des métabolismes de l'organisme. (5) (6)

Elle est commandée par l'hypophyse par l'intermédiaire de la Thyréostimuline ou Thyrotropine (TSH)(7). La TSH est elle-même régulée par l'hypothalamus par la sécrétion de l'hormone thyrotrope (TRH).

La T4 et T3 exercent un rétrocontrôle négatif en inhibant la sécrétion de TSH. (5)

1.2.2. Hypothyroïdies :

1.2.2.1. Types :

L'hypothyroïdie fruste correspond à un taux de TSH supérieur à 4 mUI/l, confirmé par un second dosage à un mois, avec T4L en concentration normale.

L'hypothyroïdie avérée correspond à un taux de TSH supérieur à 10 mUI/l et T4L inférieure à la normale.

L'hypothyroïdie fruste évolue pour un tiers des cas à la normalisation, pour un tiers des cas à la stabilisation et pour un tiers des cas vers une hypothyroïdie avérée. (5) (8)

1.2.2.2. Étiologies :

1.2.2.2.1 : Hypothyroïdies périphériques :

Les étiologies les plus fréquentes sont :

- Carence en iode
- Thyroïdite auto-immune d'Hashimoto (présence d'anticorps anti TPO)
- Iodothérapie ou traitement chirurgical de l'hyperthyroïdie
- Cancer de la thyroïde ou séquelle de radiothérapie cervicale
- Iatrogène : amiodarone, lithium, interféron gamma, inhibiteurs tyrosine kinase (7) (5)

1.2.2.2.2. Hypothyroïdies centrales :

Pour les causes centrales, la T4L est effondrée et la TSH est inadaptée.

Les étiologies les plus fréquentes sont :

- Tumeurs de l'hypophyse ou de l'hypothalamus
- Maladies inflammatoires (hypophysite) ou infectieuses (méningite)
- Les séquelles d'une hémorragie méningée ou de nécrose du post partum (syndrome de Sheehan)
- Séquelles de chirurgie de l'hypophyse (7) (5)

1.2.2.3. Sémiologie :

Les signes cliniques de l'hypothyroïdie sont peu spécifiques : peau sèche, frilosité, asthénie, crampes, troubles du transit, bradycardie, hypotension...

Dans les cas plus évolués, on retrouve aussi : syndrome du canal carpien, apnée du sommeil et coma myxœdémateux. (7)

Les signes biologiques sont aussi variés : anémie macrocytaire, hypercholestérolémie, hypertriglycémie, augmentation des CPK, augmentation des ASAT, augmentation de la LDH, hyponatrémie...(7)

1.2.2.4. Traitement :

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.(9) (8)

Les médicaments à base de lévothyroxine mis à disposition en France sont :

- Levothyrox® Nouvelle Formule (NF) (laboratoire Merck)
- L-Thyroxin Henning® (laboratoire Sanofi) depuis octobre 2017
- Tcaps® (laboratoire Génévier) depuis avril 2018, non remboursable
- Thyrofix® (laboratoire Uni-Pharma), générique du Levothyrox® depuis décembre 2017
- L-Thyroxine Serb® solution buvable en gouttes (laboratoire Serb)
- Euthyrox® (laboratoire Merck), équivalent Levothyrox® Ancienne Formule (AF), mis à disposition pour une durée limitée, pas d'initiation possible par ce traitement (10)(11)

1.3. Contexte :

Le laboratoire Merck produit le Levothyrox® depuis plus de 30 ans. (12)

La lévothyroxine sodique est au 8^{ème} rang des molécules les plus vendues en pharmacie d'après un rapport de l'ANSM en 2013. (13)

En 2006, La Food and Drug Administration (FDA) a démontré la bioéquivalence entre les spécialités génériques à base de lévothyroxine et la spécialité de référence, sur la base d'un intervalle d'équivalence resserré à 90,00-111,11 % pour l'aire sous la courbe des concentrations mesurées entre 0 et 48 heures après la prise. (14)

A partir de 2009, en France, les autorités de santé ont manifesté auprès du laboratoire Merck, titulaire de l'AMM en France, leur intérêt pour des spécifications resserrées du levothyrox®. (12)

Après avoir obtenu les résultats d'une étude de pharmacovigilance conduite en 2010 (15), l'ANSM a estimé que l'intervalle d'équivalence devait être resserré et harmonisé à 95-105 %. Elle demande donc au laboratoire Merck, d'opérer ces modifications. (10)

Les modifications ont pour objectif de réduire les fluctuations de la teneur en levothyroxine d'un lot à l'autre, au sein d'un même lot, et ce, pendant toute la durée de conservation du produit. (16) (17)

Le laboratoire Merck effectue donc ces changements et nous signale que la substance active est identique à l'ancienne formule. Seuls, les excipients ont été modifiés : le mannitol remplace le lactose monohydraté et l'acide citrique anhydre est ajouté. (12)

En février 2017, 100 000 courriers ont été adressés aux professionnels de santé (médecins, pharmaciens...) par le laboratoire Merck sous l'autorité de l'ANSM. Pour les médecins, il était recommandé d'opérer une surveillance particulière des patients dont l'équilibre thérapeutique était difficile à atteindre ou présentant des antécédents de cancer de la thyroïde ou présentant des antécédents cardiovasculaires ainsi que les enfants et personnes âgées, par contrôle clinique et biologique dans les 6 à 8 semaines.

Aux pharmaciens, il était demandé d'écouler progressivement les stocks de l'ancienne formule et de prévenir les patients du changement de formule et de couleur des boîtes.(18)

Fin mars 2017, apparaît sur le marché le Levothyrox® nouvelle formule (NF). Deux études pharmacocinétiques ont montré la bioéquivalence entre les deux formulations. (19)

Fin juin 2017, l'Association Française des Malades de la Thyroïde (AFMT) rédige une pétition afin de retrouver l'ancienne formule, celle-ci récolte 300 000 signatures. (20)

Une crise médiatique se crée par la suite. Ainsi, sur Google Trend, il est enregistré une augmentation du nombre de recherche en rapport avec les mots clefs Merck, Levothyroxine et Levothyrox®. (21) (22)

Il s'en suit une affaire très médiatisée constituée de plusieurs enquêtes de pharmacovigilance, de procès ainsi que d'interventions politiques. (16) (23) (24)

Les médecins généralistes se sont retrouvés au cœur du problème car ils étaient les premiers recours avec les pharmaciens auxquels avaient accès les patients.

Quels changements a occasionné la crise Lévothyrox® dans les consultations des médecins généralistes ?

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'impact de la crise Lévothyrox® sur les médecins généralistes de l'Oise et secondairement d'estimer la répercussion de l'information reçue sur leurs consultations.

MATERIEL ET METHODES

2.1. Type d'étude :

Cette étude était une enquête descriptive rétrospective quantitative multicentrique.

Elle a été réalisée au moyen d'un questionnaire envoyé aux médecins généralistes de l'Oise.

2.2. Population de l'étude :

2.2.1. Constitution de l'échantillon :

Nous avons envoyé un questionnaire aux médecins correspondants aux critères d'inclusions.

Les critères d'inclusions étaient : être médecin généraliste, libéral, installé ou remplaçant dans l'Oise. Les critères d'exclusions étaient : être médecin spécialiste autre que généraliste ou interne et tout praticien n'exerçant pas dans l'Oise.

2.2.2. Mode de recrutement :

Deux types de recrutements ont été effectués.

Un lien vers les questionnaires a été envoyé, grâce à la faculté, aux médecins généralistes de l'Oise qui ont une activité de Maître de Stage Universitaire (MSU). Ces questionnaires étaient hébergés sur Google Form.

Parallèlement, ce même questionnaire a été envoyé par voie postale aux médecins généralistes de l'Oise, choisis aléatoirement sur l'annuaire téléphonique. Une enveloppe retour timbrée était fournie aux médecins.

Il a été demandé aux médecins ayant répondu à une forme de questionnaire de ne pas tenir compte du deuxième s'il le recevait afin d'éviter les doubles réponses.

2.3. Questionnaire :

Une page d'accueil (annexe 2) était fournie avec le questionnaire mentionnant le caractère anonyme des réponses ainsi que le temps nécessaire pour y répondre.

Le questionnaire (annexe 3) comprenait trois parties.

La première partie correspondait aux caractéristiques des médecins interrogés : âge, sexe, le mode d'exercice ainsi que la fonction de MSU si tel était le cas.

La seconde partie concernait :

- Le nombre de consultations et leurs durées
- Le nombre de demandes de contrôles biologiques
- La modification de la posologie
- La substitution du Levothyrox® et sa cause
- La nécessité d'un temps supplémentaire d'éducation aux soins
- L'initiation du Levothyrox®
- Les demandes d'avis endocrinologique

La troisième et dernière partie concernait l'information reçue et son utilité sur le changement de formule du Levothyrox®.

Afin de valider ce questionnaire avant la diffusion aux médecins généralistes, il a été soumis à quelques médecins généralistes pour parer à d'éventuels oublis ou modifier certains items.

Ainsi, une question sur la nécessité d'un temps supplémentaire d'éducation aux soins sans que cela augmente la durée de la consultation a été rajoutée.

2.4. Recueil des données :

Deux cents questionnaires ont été envoyés par voie postale et vingt par mail. Nous avons obtenu dix réponses sur Google Form et cent dix-sept par voie postale. Soit un taux de réponse de 57,7 %. Deux réponses ont été exclues car elles étaient incomplètes.

Les réponses ont été numérotées de 1 à 125 afin de garder leur caractère anonyme.

Les réponses ont ensuite été traitées sous tableur EXCEL.

2.5. Analyse des données :

Le critère de jugement principal était de déterminer les changements dans les consultations des médecins généralistes depuis l'apparition du Levothyrox® NF.

Le critère de jugement secondaire était de déterminer les conséquences de l'information selon les médecins généralistes de l'Oise sur leurs consultations.

L'analyse statistique a été effectuée grâce au logiciel R. Les données qualitatives ont été exprimées par leurs effectifs et pourcentages alors que les données quantitatives ont été exprimées par leur moyenne, leur médiane avec un écart-type.

Les variables qualitatives ont été comparées par un test de Fischer ou un test de Chi-deux. Les variables quantitatives ont été comparées par un test de Wilcoxon ou de Student pour deux groupes différents. S'il y avait plus de deux groupes, elles ont été comparées par une analyse de variance ANOVA ou par un test de Kruskal-Wallis.

La détermination des groupes de médecins a été réalisée par la méthode d'Analyse Factorielle des données Mixtes. Les variables quantitatives et qualitatives ont été normalisées au cours de l'analyse afin d'équilibrer l'influence de chaque ensemble de variables (qualitatives et quantitatives). Les résultats étaient significatifs si p était inférieur à 0,05.

RÉSULTATS

3.1. Caractéristiques de la population étudiée :

Les médecins de cette étude étaient des hommes pour 62,6% et 37,6% des femmes avec une moyenne d'âge de $51,7 \pm 2,02$ ans. Pour 48 % d'entre eux, ils exerçaient en milieu semi-rural. 51,2% travaillaient en cabinet de groupe et 48,8% seuls. Notre échantillon était composé de 27,2% de MSU.

Les caractéristiques des médecins interrogés sont résumées dans le tableau 1.

	Population totale	n = 125	médecins
		Effectif	Pourcentage
Sexe	Femme	47	37,60 %
	Homme	78	62,60 %
Age (années)	Moyenne		51,72
	Écart-type		11,53
	IC 95 %		49,70-53,74
	Min-Max		29-75
Lieu d'exercice	Rural	26	20,80 %
	Semi-rural	60	48 %
	Urbain	39	31,20 %
Mode d'exercice	Maison médicalisée	64	51,20 %
	Seul	61	48,80 %
MSU	Oui	34	27,20 %
	Non	91	72,80 %

Tableau 1: Caractéristiques des médecins

3.2. Analyse uni-variée :

3.2.1. Les modifications du nombre de demandes :

3.2.1.1. Le nombre de consultations :

40% (50) des médecins ont déclaré avoir eu une augmentation du nombre de consultations et 49% (61) ont signalé n'en avoir eu aucune.

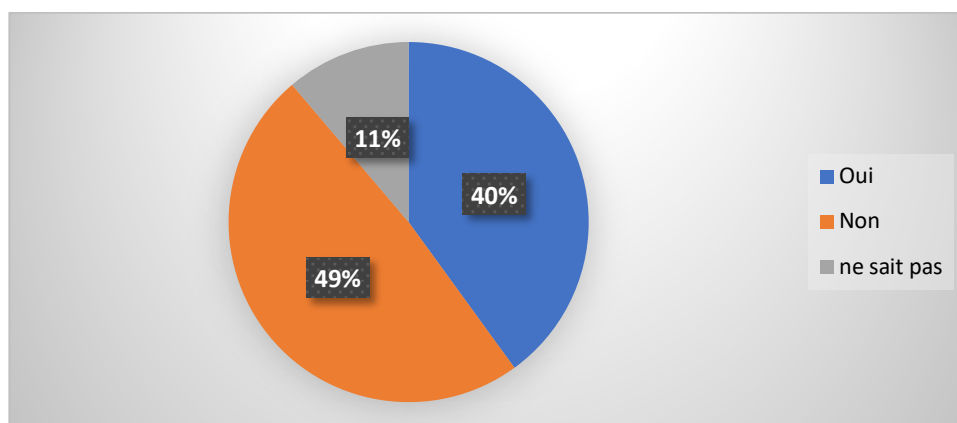


Figure 1 : Augmentation du nombre de consultations

3.2.1.2. Le nombre de bilans biologiques :

Les médecins ont signalé une augmentation de demandes de contrôles biologiques pour 65,6 % (82) d'entre eux contre 31,2 % (39) sans augmentation des demandes.

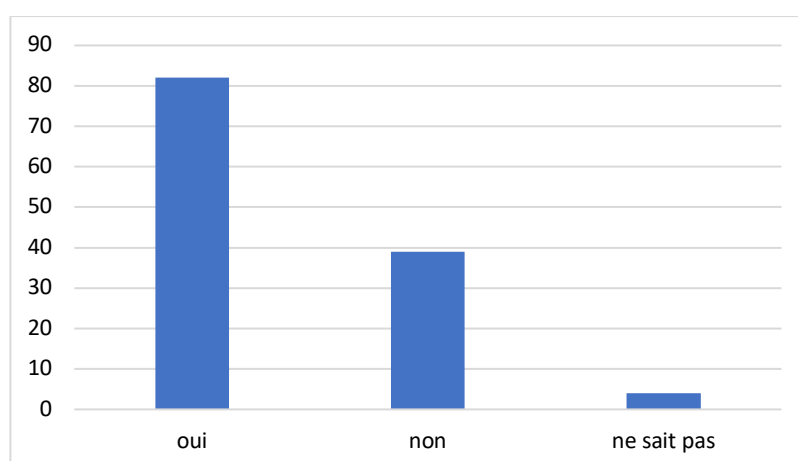


Figure 2 : Augmentation du nombre de demandes de contrôles biologiques

3.2.1.3. La durée des consultations :

51,2 % (64) des médecins ont déclaré une durée de consultation inchangée. 45,6 % (57) des médecins ont déclaré une durée de consultation augmentée. Aucun médecin n'a déclaré une durée de consultation diminuée.

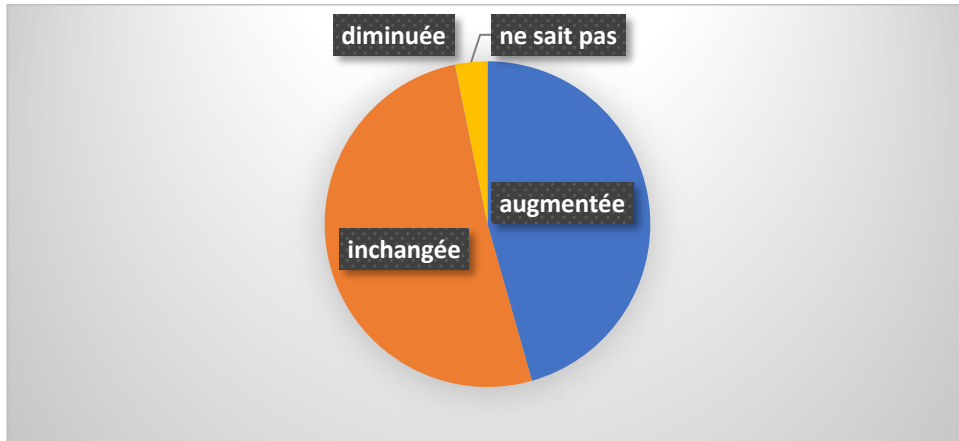


Figure 3 : Modification de la durée des consultations

3.2.1.4. Le temps supplémentaire d'éducation aux soins :

66,4 % (83) des médecins ont signalé avoir effectué un temps supplémentaire d'éducation aux soins. 29,6 % (37) des médecins ont déclaré ne pas avoir effectué de temps supplémentaire.

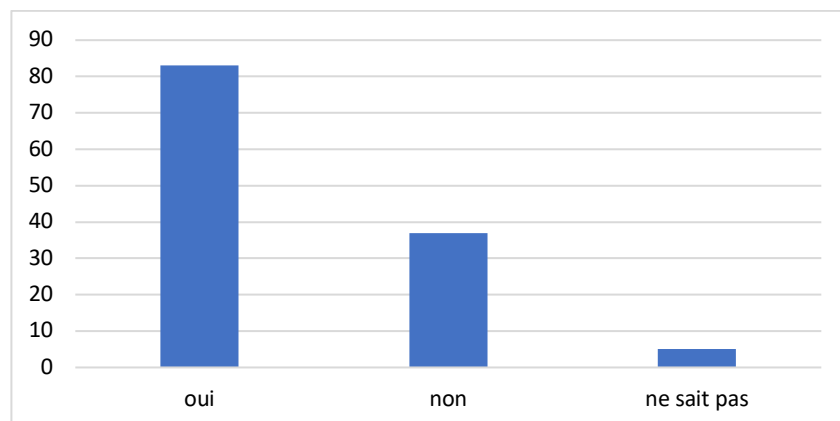


Figure 4 : Nécessité d'un temps supplémentaire d'éducation aux soins

3.2.2. Modifications réalisées par les médecins généralistes :

3.2.2.1. Modification de la posologie :

51,2 % (64) des médecins ont déclaré aucune modification de posologie.

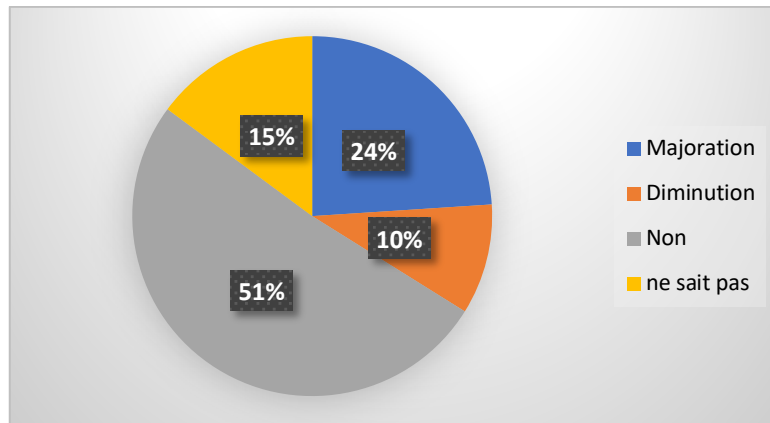


Figure 5 : Modification de la posologie

3.2.2.2. La substitution du Levothyrox® :

62,4 % (78) des médecins ont déclaré une substitution du Levothyrox® pour moins de 25 % des patients ; 20,8 % (26) pour 26 à 50 % des patients ; 8 % (10) pour 51 à 75 % des patients et 8 % (10) des médecins ont signalé ne pas avoir effectué de substitution.

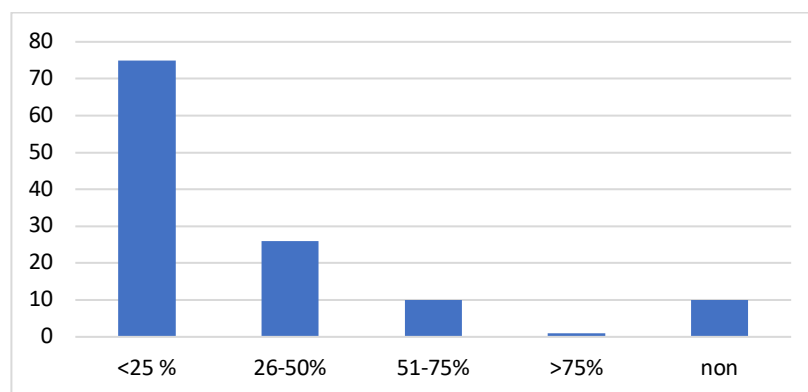


Figure 6 : Substitution du Levothyrox®

3.2.2.3. Cause de la substitution :

Les médecins ont déclaré avoir substitué le Levothyrox® pour 49 % (93) à la demande du patient.

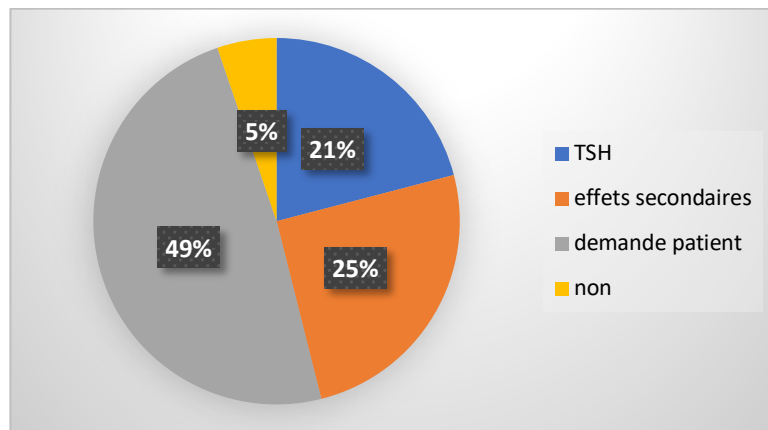


Figure 7 : Cause de substitution du Levothyrox®

3.2.2.4. L'initiation du Levothyrox® :

Les médecins ont déclaré pour 83,2 % (104) avoir initié le Levothyrox® chez les patients nouvellement hypothyroïdiens et pour 15,2 % (19) ne pas l'avoir initié.

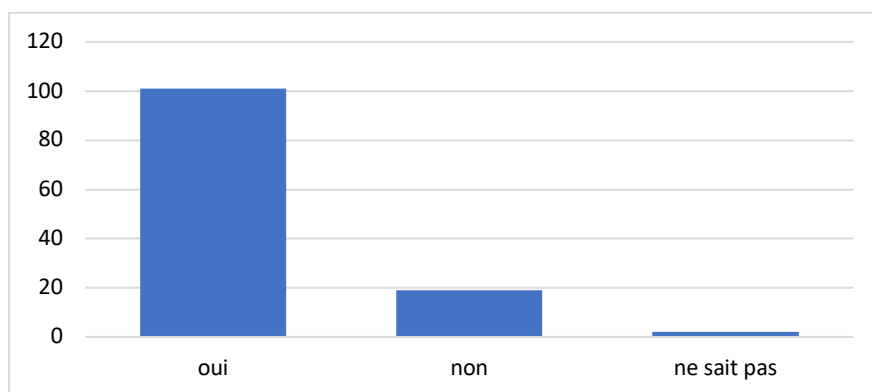


Figure 8 : Initiation d'un traitement par Levothyrox®

3.2.2.5. Les avis endocrinologiques :

85,6 % (107) des médecins généralistes ont signalé ne pas avoir demandé plus d'avis auprès des médecins endocrinologues.

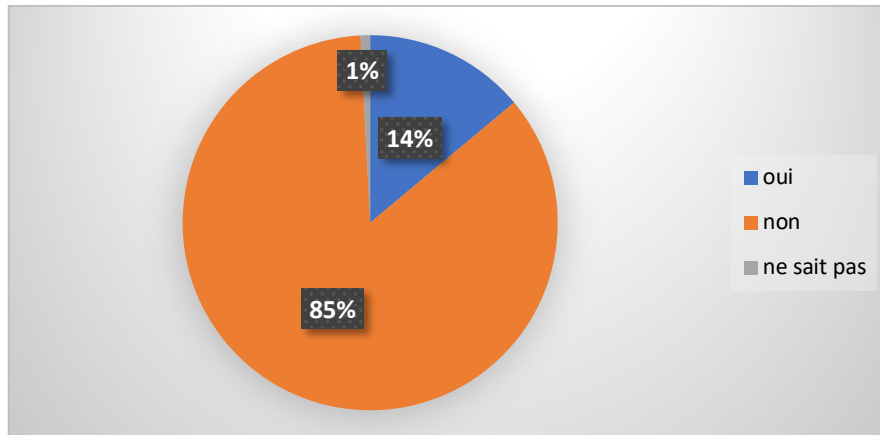


Figure 9 : Demande d'avis endocrinologique

3.2.3. Les informations reçues par les médecins généralistes :

34 % (56) des médecins ont déclaré avoir été informés par le laboratoire Merck, 32 % (53) par l'ANSM et 10 % (17) par une autre source.

24 % (39) des médecins ont signalé ne pas avoir été informés du changement de formule du Levothyrox®.

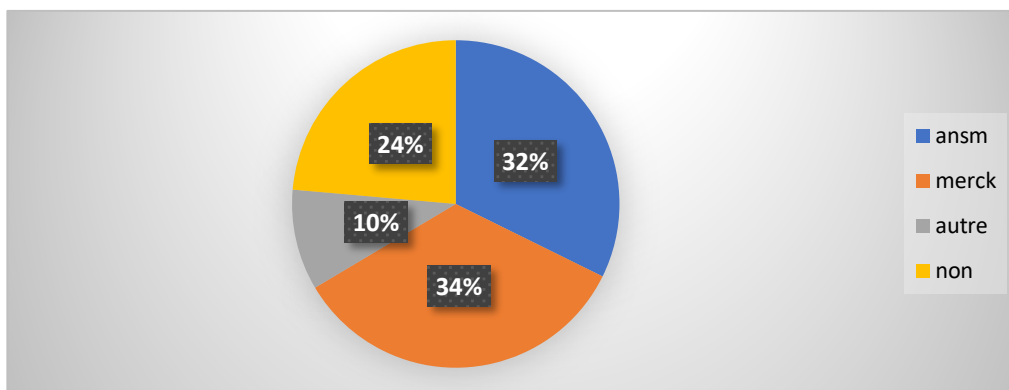


Figure 10 : Information reçue par les médecins généralistes sur le changement de formule du Levothyrox®

Parmi les médecins déclarant avoir été informés, 79,76 % (67) ont jugé cette information utile et 20,24 % (17) inutile.

3.3. Analyse bi-variée :

3.3.1. L'utilité de l'information en fonction de l'informateur :

73,7 % (14) des médecins généralistes informés sur le changement de formule par l'ANSM ont jugé cette information utile et 26,3 % (5) l'ont jugée inutile.

71,4 % (15) des médecins généralistes informés sur le changement de formule par le laboratoire Merck ont jugé cette information utile et 28,6% (6) l'ont jugée inutile.

Pour les médecins informés par une autre source, 85,7% (6) ont pensé cette information utile contre 14,3% (1) inutile ($p = 0,0766$).

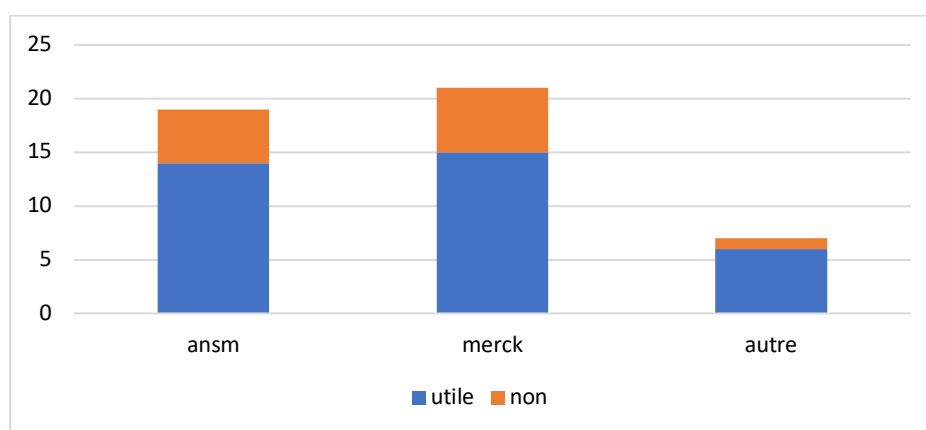


Figure 11 : Utilité de l'information en fonction de l'informateur

3.3.2. La modification du nombre de demandes en fonction de l'informateur:

Nous avons comparé les critères correspondant à une augmentation des demandes ou besoins en fonction de l'informateur des médecins généralistes sur le changement de formule du Levothyrox®. Les résultats sont résumés dans le tableau 2. La source de l'information n'a pas affecté les variations des demandes.

	ANSM	Merck	autre	non	<i>p</i>
augmentation du nombre de consultations					
oui	31,6 % (6)	42,9 % (9)	50 % (5)	33,3 % (13)	0,5424
non	42,1 % (8)	52,4 % (11)	40 % (4)	53,8 % (21)	
augmentation du nombre de bilans biologiques					
oui	57,9 % (11)	66,7 % (14)	70 % (7)	64,1 % (25)	0,4357
non	26,3 % (5)	33,3 % (7)	30 % (3)	33,3 % (13)	
augmentation de la durée de consultation					
oui	36,8 % (7)	42,9 % (9)	20 % (2)	51,3 % (20)	0,7075
pas de modification	57,9 % (11)	57,1 % (12)	70 % (7)	48,7 % (19)	
temps supplémentaire d'éducation aux soins					
oui	57,9 % (11)	61,9 % (13)	60 % (6)	64,1 % (25)	0,3843
non	31,6 % (6)	38,1 % (8)	40 % (4)	28,2 % (11)	

Tableau 2 : Modifications des demandes en fonction de l'informateur du changement de formule

3.3.3. La modification des demandes en fonction de l'utilité de l'information :

Nous avons comparé la modification des demandes en fonction du jugement de l'utilité de l'information (tableau 3).

47,8 % des médecins jugeant l'information utile ont signalé une augmentation du nombre de consultations contre 23,5 % des médecins jugeant l'information inutile ($p = 0,04129$).

68,7 % des médecins ont signalé une augmentation des demandes de bilans biologiques lorsque l'information était jugée utile contre 58,8% lorsque l'information était jugée inutile ($p = 0,002135$).

	information utile	information inutile	<i>p</i>
augmentation du nombre de consultations			
oui	47,8 % (32)	23,5 % (4)	0,04129
non	46,3 % (31)	52,9 % (9)	
augmentation du nombre de bilans biologiques			
oui	68,7 % (46)	58,8 % (10)	0,002135
non	31,3 % (21)	23,5 % (4)	
augmentation de la durée de consultation			
oui	44,8 % (30)	41,2 % (7)	0,5227
pas de modification	49,3 % (33)	58,8 % (10)	
temps supplémentaire d'éducation aux soins			
oui	68,7 % (46)	64,7 % (11)	0,5685
non	29,9 % (20)	29,4 % (5)	

Tableau 3 : Modifications des demandes en fonction du jugement des médecins généralistes sur l'utilité de l'information

3.3.4. Les modifications réalisées par les médecins généralistes en fonction de l'informateur :

Nous avons comparé les modifications déclarées par les médecins généralistes en fonction de l'informateur sur le changement de formule du Levothyrox® (tableau 4).

La substitution pour moins de 25 % des patients sous Levothyrox® a été faite pour 73,7 % des médecins informés par l'ANSM, 57,1 % des médecins informés par Merck, 56,4 % des médecins non informés et 40 % des médecins informés par une autre source. 50 % des médecins informés par une autre source ont déclaré une substitution du Levothyrox® pour 26 à 50 % des patients. 19 % des médecins informés par le laboratoire Merck ont déclaré avoir substitué le Levothyrox® pour 51 à 75 % des patients. 4,8 % des médecins informés par Merck ont déclaré une substitution pour plus de 75 % des patients. 15,4 % des médecins non informés ont déclaré ne pas avoir effectué de substitution ($p = 0,04868$).

89,5 % des médecins informés par l'ANSM, 71,4 % des médecins informés par le laboratoire Merck, 60 % pour les médecins informés par une autre source et 87,2 % des médecins non informés, ont initié un traitement par Levothyrox® ($p = 0,0001212$).

Nous n'avons pas démontré de différence significative pour la modification de la posologie, la cause de la substitution et les demandes d'avis en fonction de l'informateur.

	ANSM	Merck	autre	non	<i>p</i>
Modification posologie					
augmentation	26,3 % (5)	28,6 % (6)	10,1 % (1)	25,6 % (10)	0,8999
diminution	5,3 % (1)	14,3 % (3)	20 % (2)	7,7 % (3)	
Pas de modification	47,4 % (9)	42,9 % (9)	50 % (5)	51,3 % (20)	
Substitution Levothyrox®					
<25%	73,7 % (14)	57,1 % (12)	40 % (4)	56,4 % (22)	0,04868
26-50%	10,5 % (2)	19 % (4)	50 % (5)	23,1 % (9)	
51-75%	10,5 % (2)	19 % (4)	10 % (1)	5,1 % (2)	
>75%	0 % (0)	4,8 % (1)	0 % (0)	0 % (0)	
Pas de substitution	5,3 % (1)	0 % (0)	0 % (0)	15,4 % (6)	
Cause substitution					
TSH	5,3 % (1)	4,8 % (1)	0 % (0)	7,7 % (3)	0,1106
effets secondaires	10,5 % (2)	4,8 % (1)	20 % (2)	7,7 % (3)	
demande	31,6 % (6)	38,1 % (8)	0 % (0)	38,5 % (15)	
Pas de substitution	5,3 % (1)	0 % (0)	0 % (0)	15,4 % (6)	
Initiation Levothyrox®					
oui	89,5 % (17)	71,4 % (15)	60 % (6)	87,2 % (34)	0,0001212
non	10,5 % (2)	28,6 % (6)	20 % (2)	12,8 % (5)	
avis endocrinologique					
oui	5,3 % (1)	9,5 % (2)	20 % (2)	20,5 % (8)	0,3001
non	94,7 % (18)	90,5 % (19)	70 % (7)	79,5 % (31)	

Tableau 4 : Modifications réalisées par les médecins généralistes en fonction de l'informateur

3.3.5. Les modifications réalisées par les médecins généralistes en fonction de l'utilité de l'information :

Il n'a pas été démontré de différence significative pour les modifications réalisées par les médecins généralistes en fonction de l'utilité de l'information (tableau 5).

	information utile	information inutile	<i>p</i>
Modification posologie			
augmentation	25,4 % (17)	17,6 % (3)	0,8081
diminution	10,4 % (7)	17,6 % (3)	
pas de modification	50,7 % (34)	52,9 % (9)	
substitution Levothyrox®			
<25%	68,7 % (46)	52,9 % (9)	0,1986
26-50%	19,4 % (13)	17,6 % (3)	
51-75%	7,5 % (5)	17,6 % (3)	
>75%	0 % (0)	5,9 % (1)	
pas de substitution	4,5 % (3)	5,9 % (1)	
cause substitution			
TSH	23,36 % (25)	11,5 % (3)	0,1499
effets secondaires	22,43 % (24)	34,6 % (9)	
demande	51,40 % (55)	50 % (13)	
pas de substitution	2,80 % (3)	3,8 % (1)	
Initiation Levothyrox®			
oui	85,1 % (57)	70,6 % (12)	0,3108
non	13,4 % (9)	23,5 % (4)	
avis endocrinologique			
oui	10,4 % (7)	11,8 % (15)	0,8712
non	88,1 % (59)	88,2 % (15)	

Tableau 5 : Modifications réalisées en fonction du jugement des médecins généralistes sur l'utilité de l'information reçue

3.4. Analyse par groupes :

La détermination des groupes (clusters) de médecins a été réalisée par la méthode d'Analyse Factorielle des données Mixtes. Quatre groupes ont été déterminés et sont représentés dans la figure 12.

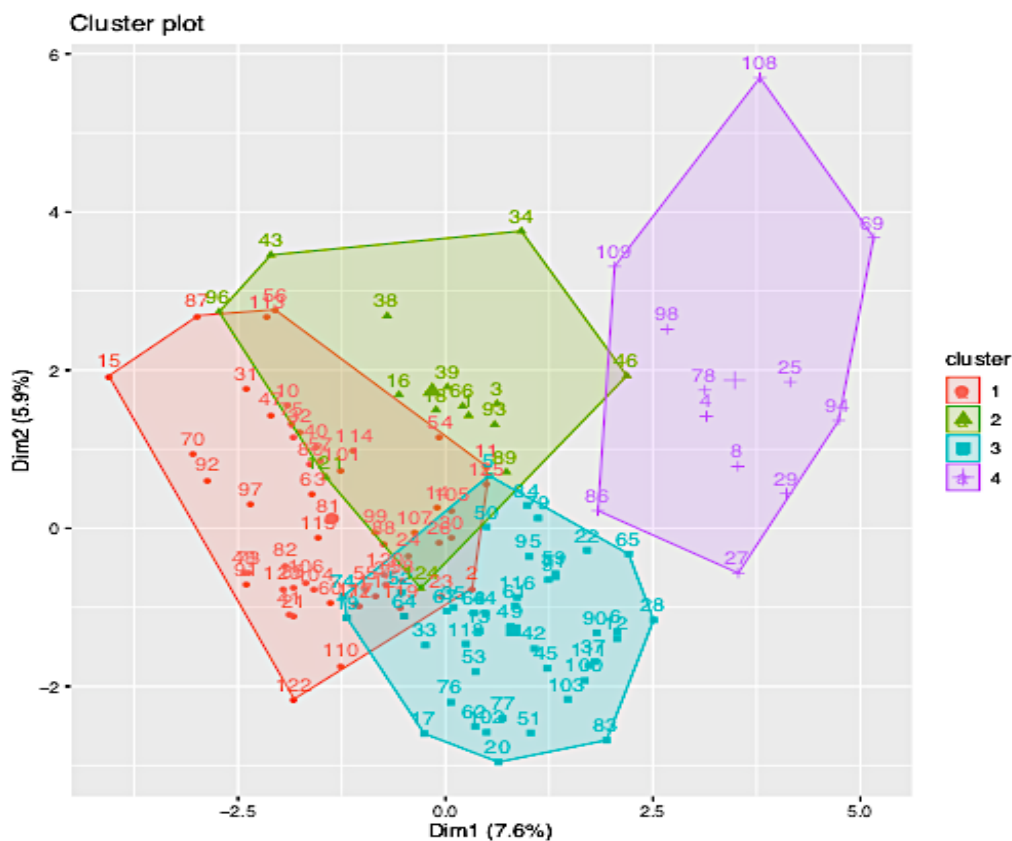


Figure 12 : Groupes des médecins en fonction de leurs réponses.

(Les points sur le graphique correspondent aux numéros donnés aléatoirement initialement aux médecins. Les groupes sont numérotés de 1 à 4, correspondant respectivement aux points rouge, vert, bleu et violet).

3.4.1. Les modifications du nombre de demandes en fonction des quatre groupes de médecins :

Les quatre groupes sont significativement différents (tableau 6).

	GROUPES				<i>p</i>
	1	2	3	4	
Augmentation du nombre de consultations					3,38E-11
oui	70,9 % (39)	20 % (3)	18,6 % (8)	0 % (0)	
non	25,5% (14)	33,3% (5)	74,4% (32)	83,3% (10)	
Augmentation du nombre de biologiques					6,4E-10
oui	92,7 % (51)	53,3 % (8)	37,2 % (16)	58,3 % (7)	
non	7,3 % (4)	26,7 % (4)	62,8 % (27)	33,3 % (4)	
Augmentation de la durée des consultations					3,86E-08
oui	78,2 % (43)	6,7 % (1)	23,3 % (10)	25 % (3)	
pas de modification	21,8 % (12)	86,7 % (13)	69,8 % (30)	75 % (9)	
temps supplémentaire d'éducation aux soins					0,004031
oui	83,6 % (46)	40 % (6)	58,1 % (25)	50 % (6)	
non	12,7 % (7)	60 % (9)	34,9 % (15)	50 % (6)	

Tableau 6 : Impact sur les consultations des médecins généralistes en fonction des 4 groupes de médecins

3.4.2. Les modifications réalisées en fonction des quatre groupes de médecins généralistes :

	GROUPES				<i>p</i>
	1	2	3	4	
Modification posologie					7,08E-10
augmentation	47,3 % (26)	6,7 % (1)	4,7 % (2)	8,3 % (1)	
diminution	16,4 % (9)	6,7 % (1)	0 % (0)	25 % (3)	
pas de modification	25,5 % (14)	40 % (6)	86 % (37)	58,3 % (7)	
Substitution Levothyrox®					<2,2E-16
<25%	56,4 % (31)	46,7 % (7)	90,7 % (39)	8,3 % (1)	
26-50%	29,1 % (16)	40 % (6)	9,3 % (4)	0 % (0)	
51-75%	14,5 % (8)	13,3 % (2)	0 % (0)	0 % (0)	
>75%	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	8,3 % (1)	
pas de substitution	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	83,3 % (10)	
Cause substitution					<2,2E-16
TSH	7,3 % (4)	0 % (0)	2,3 % (1)	0 % (0)	
effets secondaires	5,5 % (3)	33,3 % (5)	0 % (0)	0 % (0)	
demande du patient	36,4 % (20)	6,7 % (1)	60,5 % (26)	8,3 % (1)	
pas de substitution	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	83,3 % (10)	
Initiation Levothyrox®					0,002599
oui	90,9 % (5)	66,7 % (10)	83,7 % (36)	66,7 % (8)	
non	9,1 % (5)	20 % (3)	16,3 % (7)	33,3 % (4)	
avis endocrinologique					0,0007475
oui	27,3 % (15)	0 % (0)	2,3 % (1)	8,3 % (1)	
non	72,7 % (40)	93,3 % (14)	97,7 % (42)	91,7 % (11)	

Tableau 7 : Modifications réalisées par les médecins généralistes selon les quatre groupes

Les modifications réalisées par les médecins généralistes en fonction des quatre groupes sont résumés dans le tableau 7.

On note des différences significatives dans les quatre groupes de médecins pour la modification de la posologie, la substitution du Levothyrox® et sa cause, l'initiation du Levothyrox® ainsi que la demande des avis d'endocrinologues.

3.4.3. Les informations selon les quatre groupes de médecins :

On retrouve une différence significative de l'informateur selon le groupe de médecins (tableau 8).

	GROUPES				<i>p</i>
	1	2	3	4	
Informateur					1,964E-07
ANSM	9,1 % (5)	33,3 % (5)	18,6 % (8)	8,3 % (1)	
Merck	20 % (11)	0 % (0)	20,9 % (9)	8,3 % (1)	
autre	3,6 % (2)	46,7 % (7)	2,3 % (1)	0 % (0)	
non	34,5 % (19)	20 % (3)	25,6 % (11)	50 % (6)	
Utilité information					0,2615
oui	86,1 % (31)	60 % (6)	81,2 % (26)	66,7 % (4)	
non	13,9 % (5)	40 % (4)	18,8 % (6)	33,3 % (2)	

Tableau 8 : Information reçue et son utilité en fonction des quatre groupes de médecins

Les médecins du groupe 1 ont déclaré, pour 20 % d'entre eux, avoir reçu une information par le laboratoire Merck et pour 34,5 % ne pas avoir été informés.

Les médecins du groupe 2 ont signalé avoir reçu une information à 46,7 % par une autre source, à 33,3 % par l'ANSM et 20 % ne pas avoir été informés.

Les médecins du groupe 3 ont déclaré pour 25,6 % ne pas avoir été informés, pour 20,9 % avoir reçu une information par le laboratoire Merck et pour 18,6 % par l'ANSM.

Les médecins du groupe 4 ont déclaré pour 50 % d'entre eux ne pas avoir été informés ($p=1,964E-07$).

DISCUSSION

4.1. Forces et limites de cette étude :

4.1.1 Points forts :

Dans cette polémique autour de la nouvelle formulation du Levothyrox®, beaucoup d'études ont été menées, notamment sur les patients ayant présenté des effets indésirables et sur la composition du médicament (16) (25) (10). Cependant, aucune ne s'est intéressée aux médecins généralistes qui, rappelons-le, sont les premiers prescripteurs du Levothyrox® et donc en première ligne face à la crise.

Nous avons cherché à évaluer l'impact du changement de formule du Levothyrox® qu'ont ressenti les médecins généralistes sur leurs consultations.

Le questionnaire a été construit en tenant compte des données de la littérature et testé en amont par des généralistes.

Les caractéristiques des médecins étaient demandées en première partie du questionnaire afin de vérifier l'hétérogénéité de la population étudiée.

Nous avons obtenu un taux de réponses de 57,7%, ce qui permet une estimation de l'intérêt que porte les médecins généraliste de l'Oise pour cette étude.

Les statistiques ont été réalisées selon trois méthodes afin d'obtenir une analyse des données la plus complète possible.

4.1.2. Les limites :

4.1.2.1. Biais de sélection :

889 médecins généralistes sont inscrits au Conseil de l'Ordre des Médecins de l'Oise (26). 220 questionnaires ont été envoyés avec 125 réponses, ce qui représente 14 % des médecins généralistes inscrit à l'Ordre des Médecins de l'Oise.

4.1.2.2. 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 patients sous Levothyrox®.

Leurs réponses aux questions étaient des estimations.

Il s'agissait d'une étude rétrospective sur des événements ayant eu lieu deux ans auparavant, il peut donc se surajouter un biais de mémorisation.

4.1.2.3. Biais de réalisation :

Il nous a été impossible au vu de la méthodologie de documenter les données recueillies.

4.2. Discussion des principaux résultats :

4.2.1. Les modifications occasionnées par le changement de formule du Levothyrox® sur les consultations des médecins généralistes :

4.2.1.1. Le nombre de bilans biologiques :

La majorité des médecins (65,6 %) ont déclaré une augmentation du nombre de bilans biologiques. On note une augmentation significative du nombre de demandes de bilans biologiques lorsque les médecins jugeaient l'information reçue utile, tout informateur confondu. Ce qui peut être expliqué justement par l'information communiquée.

L'ANSM et le laboratoire Merck ont recommandé, dans leur courrier, un suivi spécialisé et un contrôle de l'équilibre thérapeutique pour les patients à risque. Les patients à risque étaient des patients traités pour un cancer thyroïdien, présentant des troubles cardio-vasculaires, les femmes enceintes, les enfants, les personnes âgées ainsi que les patients où l'équilibre thérapeutique est difficile à obtenir.(18)

Un étude réalisée par le Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE au niveau nationale en 2019 montre une augmentation de 31 %, entre 2016 et 2017, de la fréquence des dosages de TSH suite au passage à la nouvelle formule.(27)

4.2.1.2. Le nombre de consultations :

Le nombre de consultations a été augmenté pour 40 % des médecins interrogés. Cette fraction est formée majoritairement par les médecins jugeant l'information reçue utile.

Ceci peut s'expliquer par l'augmentation du nombre de demandes de bilans biologiques chez ces mêmes médecins et donc la nécessité d'une consultation pour la prescription du bilan et d'une autre, au minimum, pour l'interprétation des résultats biologiques.

4.2.1.3. Le temps supplémentaire d'éducation aux soins :

66,4% des médecins généralistes interrogés ont signalé la nécessité d'un temps supplémentaire d'éducation aux soins. Ceci peut obéir à une logique de toute prise en charge médicale où tout changement de thérapeutique nécessite un temps supplémentaire d'éducation aux soins auprès des patients.

4.2.1.4. La substitution du Levothyrox® :

La majorité des médecins, soit 62,5 %, ont déclaré une substitution du Levothyrox® pour moins de 25 % des patients. Pour 49 % des cas, cette substitution était réalisée à la demande des patients. Ces résultats peuvent être le témoin d'un possible effet nocebo. L'effet nocebo est défini comme l'écart négatif constaté entre le résultat thérapeutique observé et l'effet thérapeutique prévisible en fonction des données strictes de la pharmacologie. (28)

Une étude réalisée auprès des médecins généralistes de l'Isère montre qu'une grande majorité des médecins accepte l'hypothèse de la possibilité d'un effet nocebo du Levothyrox® nouvelle formule. (11)

4.2.1.5. L'initiation du Levothyrox® par les médecins généralistes chez les patients nouvellement hypothyroïdiens :

Elle a été effectuée pour 83,2 % des médecins. Néanmoins, il est impossible d'avoir la certitude que les médecins n'ayant pas initié un traitement par Levothyrox® n'aient pas eu, dans leur patientèle, de patient nouvellement hypothyroïdien durant cette période. Cependant, les raisons pour lesquels le Levothyrox® n'a pas été initié, n'a pas été abordé par notre étude.

4.2.2. Les modifications occasionnées par le changement de formule du Levothyrox® sur les consultations des médecins généralistes en fonction de l'informateur :

4.2.2.1. Les médecins informés par une autre source :

Les médecins informés par une source autre que l'ANSM ou le laboratoire Merck, sont ceux qui ont le moins initié significativement le Levothyrox® chez les patients nouvellement hypothyroïdiens. Ce résultat a été confirmé par l'Analyse des Données Mixtes avec l'analyse du groupe 2.

De plus, chez ces mêmes médecins, on note une substitution plus importante du Levothyrox®. Ces résultats sont, encore une fois, confirmés par l'analyse du groupe 2, dans lequel on note une proportion plus importante de substitution, cette substitution étant réalisée majoritairement (33,3 %) pour des effets secondaires imputables, selon les médecins généralistes, à la nouvelle formule.

Il s'agit aussi du groupe ayant la plus faible proportion de médecins (60 %) jugeant l'information reçue utile.

Ainsi, on peut se poser la question sur la qualité de l'information en dehors du cadre officiel.

4.2.2.2. Les médecins non informés :

Une forte proportion de médecins non informés ont prescrit de novo un traitement par Levothyrox® (87,2 %) venant juste après les médecins informés par l'ANSM (89,5 %) et significativement plus nombreux que les médecins informés par le laboratoire Merck (71,4 %).

Ces médecins, comme le montre le groupe 4, sont aussi ceux ayant eu le moins d'impact sur leurs consultations : peu d'augmentation du nombre de consultations ou de leur durée, peu de modification de la posologie et peu de substitution.

4.2.2.3. Les médecins informés par Merck et l'ANSM :

Une des différences significatives qui a été démontrée entre les médecins informés par l'ANSM et ceux par le laboratoire Merck est sur l'initiation du Levothyrox®.

Néanmoins, le courrier envoyé aux professionnels de santé en février 2017 émanait de l'ANSM et du laboratoire Merck (18). Ceci a pu être source de confusion auprès des médecins généralistes.

De plus, les médecins informés par Merck ont substitué de façon plus importante le Levothyrox® par rapport aux médecins informés par l'ANSM.

Au vu de ses différences selon l'informateur retenu, se pose la question d'un manque de confiance des médecins généralistes envers le laboratoire pharmaceutique.

4.3. Perspectives :

Une situation similaire lors du passage aux génériques du Levothyrox® en 2011 s'est produite. Les mêmes types d'effets secondaires ont été mis en évidence lors d'une enquête de pharmacovigilance. Depuis cette date, en France, le Levothyrox® se trouve en situation de quasi-monopole.(29)

En Nouvelle-Zélande, le laboratoire GSK avait le monopole sur la levothyroxine commercialisée sous le nom Eltroxine®. En 2007, le lactose a été supprimé de la formule ; par la suite, de nombreux effets indésirables ont été signalés et une crise médiatique s'est créée.

Medsafe (autorité néo-zélandaise de sécurité des médicaments et des dispositifs médicaux) a constaté la bio-équivalence entre les deux formules. L'analyse de cette crise a montré que les effets indésirables rapportés ont résulté d'un manque d'information des patients et d'une forte médiatisation. (27)

En Belgique, la L Thyroxin Chrisitaens® a changé de formule en 2015, sans aucune polémique. La communication sur ce changement a été plus claire qu'en France. Sur la boîte du médicament, il était clairement explicité qu'il s'agissait d'une nouvelle formule et, à l'intérieur de celle-ci, un communiqué était fourni. (30)

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 peut ainsi donner des outils pour prévenir d'éventuelles autres crises à venir.

CONCLUSION :

La commercialisation du Levothyrox® nouvelle formule en mars 2017 a engendré une crise très médiatisée provoquant plusieurs enquêtes de pharmacovigilance, des procès et des interventions politiques. La médiatisation du point de vue des médecins généralistes, premiers prescripteurs de Levothyrox®, dans cette polémique a été modeste.

Ainsi, cette étude réalisée auprès des médecins généralistes de l'Oise avait pour objectif d'évaluer l'impact de cette crise sur leurs consultations.

Les médecins généralistes de l'Oise ont déclaré une augmentation du nombre de bilans biologiques, la nécessité d'un temps supplémentaire d'éducation aux soins et une substitution du Levothyrox® majoritairement à la demande du patient.

Les médecins informés par une autre source que le cadre officiel, de l'ANSM et du laboratoire Merck, ont substitué de façon plus importante le Levothyrox® et pour des effets secondaires imputables, d'après eux, à la nouvelle formule.

De plus, les médecins informés par le laboratoire Merck ont moins initié le Levothyrox® par rapport aux médecins informés par l'ANSM.

Ainsi, nous retiendrons que l'implication des instances officielles est la plus efficace pour absorber une telle crise.

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.

BIBLIOGRAPHIE

1. VIDAL - Hypothyroïdie de l'adulte - La maladie [Internet]. [cité 7 juill 2019].
Disponible sur:
https://www.vidal.fr/recommandations/1482/hypothyroidie_de_1_adulte/la_maladie/
2. Troubles de la thyroïde - Maladies cardiométaboliques | Merck France [Internet]. [cité 1 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.merckgroup.com/fr-fr/expertise/general-medicine/thyroid-disease.html>
3. Thyroid Disease | Thyroid Foundation Of Canada [Internet]. [cité 7 juill 2019].
Disponible sur: <https://thyroid.ca/thyroid-disease/>
4. 792e83e3d86717ad9569a27807dceac7.pdf [Internet]. [cité 7 juill 2019]. Disponible sur:
https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/792e83e3d86717ad9569a27807dceac7.pdf
5. SFEndocrino [Internet]. [cité 1 juin 2019]. Disponible sur:
<http://www.s fendocrino.org/article/399/item-248-ndash-hypothyroidie>
6. Masson E. Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde [Internet]. EM-Consulte. [cité 1 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/246021/ontogenese-anatomie-histologie-et-physiologie-de-l>
7. cours.pdf [Internet]. [cité 1 juin 2019]. Disponible sur:
<http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item248/site/html/cours.pdf>
8. hypothyroidies_frustes_-_recommandations_vf.pdf [Internet]. [cité 7 juill 2019].
Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hypothyroidies_frustes_-_recommandations_vf.pdf
9. Hormones thyroïdiennes de synthèse [Internet]. [cité 7 juill 2019]. Disponible sur:
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-et-thyroide>
10. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 juin 2019]. Disponible sur:
https://ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=Levothyrox&ok=Valider
11. document.pdf [Internet]. [cité 1 juin 2019]. Disponible sur:
<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01897023/document>

12. merck-levothyrox-vrai-faux.pdf [Internet]. [cité 1 juin 2019]. Disponible sur: <https://lesjours.fr/ressources/document/merck-levothyrox-vrai-faux/merck-levothyrox-vrai-faux.pdf>
13. Picot A. LE LEVOTHYROX : UN MEDICAMENT A L'HUMEUR VARIABLE. 2018;38.
14. Eisenberg M, DiStefano JJ. TSH-Based Protocol, Tablet Instability, and Absorption Effects on L-T4 Bioequivalence. *Thyroid*. févr 2009;19(2):103-10.
15. 8feb9f22237d36cab34fef8d2bf352c9.pdf [Internet]. [cité 1 juin 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8feb9f22237d36cab34fef8d2bf352c9.pdf
16. Lévothyrox^o : des milliers de signalements en lien avec un changement de formulation [Internet]. [cité 25 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/Fr/3/31/53241/0/2017/ArchiveNewsDetails.aspx?page=1>
17. 2018TOU31136.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2019]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/2520/1/2018TOU31136.pdf>
18. 26c6fe987bcf7c9d6b211ec3fbcec9cb.pdf [Internet]. [cité 13 juill 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/26c6fe987bcf7c9d6b211ec3fbcec9cb.pdf
19. Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P, Kahaly GJ. New levothyroxine formulation meeting 95-105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(2):169-74.
20. petition – Association française des malades de la thyroïde [Internet]. [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.asso-malades-thyroïde.fr/wordpress/index.php/category/petition/>
21. Google Trends [Internet]. Google Trends. [cité 1 juin 2019]. Disponible sur: <https://trends.google.fr/trends/explore?date=today%205-y&geo=FR&q=merck>
22. Google Trends [Internet]. Google Trends. [cité 1 juin 2019]. Disponible sur: <https://trends.google.fr/trends/explore?q=%2Fm%2F05h3j6&date=today%205-y&geo=FR>
23. M. J-M. Pour en finir avec l'affaire Levothyrox ® ? *Rev Francoph Lab*. mars 2018;2018(500):11.
24. Schück S, Voillot P, Foulquié P, Faviez C, Mebarki A, Texier N, et al. Que nous apportent les réseaux sociaux quant à la crise sanitaire du Levothyrox ® d'août 2017 ? *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. juin 2018;66:S225.

25. 824c8f2d371ee7b39415859451dc6730.pdf [Internet]. [cité 22 août 2019]. Disponible sur:
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/824c8f2d371ee7b39415859451dc6730.pdf
26. Résultats de recherche [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/annuaire/resultats>
27. Dray-Spira et al. - Etude réalisée par le Groupement d'Intérêt Scienti.pdf [Internet]. [cité 25 août 2019]. Disponible sur:
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7e9e90ae4bbc045de8447df677711010.pdf
28. Effets indésirables - « effet nocebo » [Internet]. [cité 10 août 2019]. Disponible sur:
<https://pharmacomedicale.org/66-pharmacologie/medicaments-alternatifs/placebo/161-toxicite-effet-nocebo>
29. Pulce - 2012 - Mme BERNARD Mme GOURAUD Mme MOUNIER Mme POLARD.pdf [Internet]. [cité 25 août 2019]. Disponible sur:
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4e4d2a70e5dddfb150fe87360d6b13dd.pdf
30. VIDEO. Comment la Belgique a géré l'affaire du Levothyrox [Internet]. Franceinfo. 2017 [cité 7 juill 2019]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/levothyrox/video-levothyrox-comment-la-belgique-a-reussi-le-passage-a-la-nouvelle-formule_2405050.html

ANNEXES

ANNEXE 1 : Lettre aux professionnels de santé



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

27 Février 2017

LEVOTHYROX® (levothyroxine) comprimés sécables nouvelle formule : suivi des patients à risque pendant la période de transition

Information destinée aux médecins généralistes, endocrinologues, pédiatres, chirurgiens ORL, gynécologues obstétriciens, cardiologues, gériatres, pharmaciens officinaux et hospitaliers.

Madame, Monsieur, Cher confrère,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), le laboratoire Merck souhaite porter à votre connaissance les informations suivantes.

Résumé

- Une nouvelle formule de Levothyrox® comprimés sécables est mise à disposition à partir de fin mars 2017
- Elle se caractérise par une amélioration de la stabilité en substance active durant toute la durée de conservation du produit et par la suppression d'un excipient à effet notoire, le lactose.
- **Les modalités de prise et de suivi sont inchangées hormis pour les patients à risque pour qui un suivi spécifique et un contrôle de l'équilibre thérapeutique est recommandé.**
- Il est rappelé que le Levothyrox® est un produit à marge thérapeutique étroite.

Pour les médecins prescripteurs :

- Pour les patients à risque : confirmer le maintien de l'équilibre thérapeutique par une évaluation clinique et biologique.

Pour les pharmaciens :

- Les codes CIP et UCD sont modifiés
- La présentation des boîtes et les couleurs sont modifiées selon les dosages
- **La mise à disposition des nouvelles boîtes se fera au fur et à mesure de l'écoulement des stocks** des anciennes boîtes, dosage par dosage. A réception des nouvelles boîtes, les pharmacies sont invitées à les mettre à disposition auprès des patients, uniquement après écoulement des stocks des anciennes boîtes.
- Il est recommandé de limiter la coexistence des anciennes et nouvelles boîtes
- **Il est nécessaire d'informer les patients** du changement de couleur des boîtes et des blisters de la plupart des dosages et de l'importance **de terminer leur stock de l'ancienne formule AVANT de passer à la nouvelle formule, pour ne plus changer ensuite.**

Informations complémentaires de sécurité et recommandations

Levothyrox® est prescrit dans le traitement des hypothyroïdies (insuffisance de sécrétion de la glande thyroïde) et des circonstances associées ou non à une hypothyroïdie où il est nécessaire de freiner la sécrétion de TSH (hormone stimulant la glande thyroïde).

La lévothyroxine sodique est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite. Lors de la phase de transition, il est recommandé de surveiller l'équilibre thérapeutique chez certains patients à risque dans les catégories suivantes: les patients qui reçoivent un traitement pour le cancer de la thyroïde mais qui présentent également une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque ou coronarienne et/ou des troubles du rythme), les femmes enceintes, les enfants et

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

ANNEXE 2 : Lettre de présentation envoyée aux médecins généralistes

IMPACT DE LA CRISE LEVOTHYROX® SUR LES CONSULTATIONS DES MEDECINS GENERALISTES DE L'OISE

En mars 2017, apparait en pharmacie le Levothyrox® nouvelle formule. Une crise médiatique se crée par la suite. Etant interne en médecine générale, je réalise ma thèse dirigée par le Dr Jessica RENARD sur les conséquences de la crise Levothyrox® pour les médecins généralistes de l'Oise. Les questionnaires sont anonymes. Merci de répondre à ce questionnaire qui vous prendra cinq minutes de votre temps.

Sarah BERROCAL

ANNEXE 3 : Questionnaire envoyé aux médecins généralistes

1. Vous êtes ?

- Un homme Une femme

2. Votre âge ?

.....

3. Votre lieu d'exercice ?

- En milieu rural En milieu semi-rural En ville

4. Vous exercez :

- Seul En maison médicale

5. Etes-vous Maître de stage universitaire?

- Oui Non

6. Pensez-vous que le nombre de consultations des dysthyroïdiens a augmenté depuis mars 2017?

- Oui Non Je ne sais pas

7. Le nombre de demandes de contrôle biologique a-t-il augmenté pour les patients sous levothyrox® selon vous?

- Oui Non Je ne sais pas

8. Pensez-vous avoir modifié plus fréquemment la posologie du levothyrox® depuis mars 2017?

- Oui, une majoration de la posologie
 Oui, une diminution de la posologie
 Non
 Je ne sais pas

9. Avez-vous été amené à substituer le levothyrox® par un autre principeps ?

- Oui: ◇ moins de 25 % des patients
 ◇ entre 26 % et 50 % des patients
 ◇ entre 51 % et 75% des patients
 ◇ plus de 75 % des patients
 Non

10. La substitution du traitement a été motivé par:

- La TSH
- Les effets secondaires imputables selon vous à la nouvelle formule
- A la demande du patient
- Autre
- Pas de substitution

11. Selon vous, la durée de la consultation des patients sous lévothyrox® depuis mars 2017 a-t-elle augmentée ?

- Oui
- Non, la durée est inchangée
- Non, la durée a diminuée
- Je ne sais pas

12. Avez-vous l'impression d'avoir effectué un temps supplémentaire d'éducation aux soins?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

13. Avez-vous initié un traitement par levothyrox® chez des patients nouvellement hypothyroïdiens depuis le changement de formule ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

14. Pensez-vous avoir demandé plus d'avis d'endocrinologues depuis mars 2017 pour les patients sous lévothyrox® ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

15. Avez-vous reçu une information sur le changement de formule ?

- ANSM
- Laboratoire merck
- Autre
- Non

16. Selon vous, l'information était-elle utile?

- Oui
- Non

RÉSUMÉ

Impact de la crise Levothyrox® sur les médecins généralistes : étude quantitative auprès des médecins généralistes de l'Oise

Introduction : En mars 2017, le Levothyrox® nouvelle formule apparaît sur le marché : le mannitol remplace le lactose monohydraté et l'acide citrique anhydre est ajouté. Une crise médiatique a été générée par la suite.

Quels changements a occasionné le changement de formule du Levothyrox®, sur les consultations des médecins généralistes ?

Méthode : Cette étude était une enquête descriptive rétrospective quantitative, réalisée grâce à un questionnaire envoyé aux médecins généralistes de l'Oise.

Résultats : Les médecins généralistes de l'Oise ont déclaré une augmentation du nombre de bilans biologiques, la nécessité d'un temps supplémentaire d'éducation aux soins et une substitution du Levothyrox® majoritairement à la demande du patient.

Les médecins informés par Merck ont substitué de façon plus importante le Levothyrox® par rapport aux médecins informés par l'ANSM.

Conclusion : 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 peut ainsi donner des outils pour prévenir d'éventuelles autres crises à venir.

Mots-clefs : Médecins généralistes - Levothyrox® - consultations médicales – Merck – ANSM.

ABSTRACT

Impact of the crisis Levothyrox® on general practitioners: quantitative study over general practitioners of Oise.

Introduction: In March 2017, the new formula of Levothyrox® appears on the market: the mannitol replaces the lactose monohydrate and the citric acid anhydrous is added. A media crisis is created next.

What changes induces, the change of formula of Levothyrox®, on general practitioners' office visits?

Method: This study was a descriptive retrospective quantitative survey, realized thanks to a questionnaire sent to general practitioners of Oise.

Results: General practitioners of Oise have declared an increased number of laboratory analysis, additional time required over health care education and a substitution of Levothyrox® mainly at the request of patients.

The physicians informed by Merck's laboratory have substituted the Levothyrox® in a bigger proportion than the ones informed by ANSM.

Conclusion: It is necessary to promote a better collaboration and communication in the name of providing an optimal patient management, while strengthen the general practitioners' role. Thus, our study can give tools to prevent other potentials crisis.

Keywords: General practitioners – Levothyrox® – office visits– Merck – ANSM.