



Impact de l'affaire du Levothyrox sur le pharmacien d'officine en Nouvelle Aquitaine

Pierre Nicolescu-Catargi

► To cite this version:

Pierre Nicolescu-Catargi. Impact de l'affaire du Levothyrox sur le pharmacien d'officine en Nouvelle Aquitaine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03244307

HAL Id: dumas-03244307

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03244307>

Submitted on 1 Jun 2021

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.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2021

Thèse n°49

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par NICOLESCU-CATARGI, Pierre

Né(e) le 06/02/1994 à Biarritz

Le 30/04/2021

**IMPACT DE L'AFFAIRE DU LEVOTHYROX® SUR LE
PHARMACIEN D'OFFICINE EN NOUVELLE
AQUITAINE**

Le Levothyrox® et les pharmaciens

Sous la direction de : CATARGI Bogdan

Membres du jury :

Mme BREILH, Dominique

Présidente

M. CATARGI, Bogdan

Directeur

M. BEGUERIE, Antoine

Juge

Titre : Impact de l'affaire du Levothyrox® sur le pharmacien d'officine en Nouvelle Aquitaine

Résumé : En 2017 le laboratoire Merck, sous l'impulsion de l'Agence National de Santé du Médicament, a changé la formulation de son médicament pour lutter contre les hypothyroïdies : le Levothyrox®. Ce changement a provoqué une hausse des déclarations de pharmacovigilance ainsi que d'une grande médiatisation qui a conduit à ce qu'on connaît aujourd'hui sous le nom de « l'affaire du Levothyrox® ». J'ai donc réalisé un questionnaire anonyme à destination des pharmaciens officinaux de Nouvelle Aquitaine afin d'établir quel a été l'impact de cette affaire sur leurs missions mais également sur la prise en charge des patients et leur suivi. La pharmacie clinique est une discipline de la pharmacie qui reste très peu utilisée en ville et son développement aurait permis aux pharmaciens d'améliorer la sécurité des patients dans le parcours de soin durant des crises comme celle-ci.

Mots-clés : hypothyroïdies, Levothyrox®, pharmacovigilance, missions du pharmacien, sécurité et prise en charge des patients, parcours de soin.

Abstract: In 2017 Merck, with the advices of the ANSM, changed the formulation of the Levothyrox®: the medicine uses to treat hypothyroidism. This change has done a huge increase of side effects declarations at the ARS (health regional agencies) and the mediatisation leads to what we know today as: "the Levothyrox® affair". So, I made an anonymous survey for Nouvelle Aquitaine officinal pharmacists to know what was the impact of this affair in their missions and also in the patient care and following. Clinical pharmacy is not really used in town pharmacy, the development of this part of pharmacy could help pharmacists to improve the security of their patients in the health care way in crisis like this one.

Key-words: hypothyroidism, Levothyrox®, side effects declarations, missions, security and patient care, health care way.

Remerciements :

Aux membres du jury,

Au Professeur Dominique BREILH,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, je vous remercie pour le savoir que vous avez pu nous transmettre durant nos études. Votre travail m'honore.

Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements pour l'intérêt que vous portez à mon travail concernant cette thèse. Soyez assurée de mon plus grand respect et de ma reconnaissance.

Au Professeur Bogdan CATARGI,

Je ne voyais personne d'autres que toi pour être le directeur de cette thèse, je suis honoré d'avoir été accompagné pour ces travaux par quelqu'un comme toi. Merci pour tout ce que tu as pu m'apporter durant toutes mes études, que ce soit au niveau scolaire mais également personnel. Ton aide, ton soutien, ton savoir, ton expertise m'auront toujours permis d'avancer et de me remettre en question. Tu as toujours répondu présent durant ces années d'études sans jamais poser de questions. Je ne pourrai jamais assez te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi. Tu peux être certain de ma plus grande reconnaissance, admiration et de mon respect le plus profond.

Au Docteur Antoine Béguerie,

Tu me fais l'honneur de faire partie du jury et de juger mon travail. Merci d'avoir accepté spontanément. Tu représentes la touche finale de ma formation, ce stage m'a permis de grandir en tant que professionnel de santé ainsi que de prendre du recul sur certaines situations. Ton expertise et ta pédagogie m'ont permis d'avancer et de franchir un cap indispensable. Sois assuré de mon respect le plus profond.

A ma famille,

A mes parents,

Vous m'avez offert la vie la plus parfaite qui soit. Vous m'avez mis dans les conditions les plus idéales qui existent afin de terminer mes études. Votre soutien et votre amour sans relâche m'ont toujours permis d'avancer et de regarder vers le haut. Notre relation est indispensable à mes yeux. Je ne serai jamais assez reconnaissant pour tout ce que vous m'avez apporté.

A ma maman, merci pour cette gentillesse, ton amour et ce dévouement dont tu fais part (et ta cuisine hors pair). Tu m'as transmis la passion de la vie.

A mon papa, merci pour tous ces moments de complicités et de rigolade (je reste ton fan numéro 1 en termes d'humour). Ton expertise et ton sens du conseil m'ont permis d'évoluer.

A ma sœur, Margot,

Nous avons une relation en dent de scie depuis le début. Malgré cela, quand j'y pense nous avons partagé beaucoup de moments qui me font sourire en écrivant ces quelques mots. Prends soin de toi, je serai toujours là pour toi.

A Margaux mon amour,

Ta douceur, ta gentillesse, ton amour, ton humour m'accompagnent depuis de nombreuses années maintenant. Merci pour tout le soutien et la force que tu me donnes, sans toi je n'en serai pas là aujourd'hui. Nous grandissons chaque jour ensemble. Je t'aime.

A mes tantes, Christelle et Céline,

Vous avez chacune une personnalité hors du commun qui apporte une touche unique à cette famille. Merci pour votre accompagnement et soutien pendant toutes ces années.

A mes grands-parents, Alain et Mirentchu,

Tous ces moments passés avec vous sont inestimables à mes yeux, j'espère qu'il y en aura encore pleins d'autres. Merci pour la générosité dont vous faites part pour cette famille au quotidien.

A mes cousins, cousines, Olivier, Mattin, Clémentine, Jade,

Merci pour ces moments passés.

A Joana et Alexandre,

Merci du combat que vous avez mené pour réaliser votre nouvelle vie.

Vous manquez à l'assemblée en ce jour précieux.

A mes ami(e)s,

A Diego, Jaki, Lutxo et Plantec,

Vous avez transformé des moments qui étaient décrits comme « difficiles » en des moments inoubliables. Tout ce qu'on a vécu ensemble pendant ces années sont chers à mes yeux, tout comme votre amitié qui est inestimable. Que de rigolades et d'aventures (mention spéciale à celles dans la plantecmobile pour aller au rugby). Que cela puisse durer encore et encore. Petite bière.

A la famille rôti (Touy, JB, Pello, Raphi, Belasc, Castet, Brice, Fuster, Agest, Pablo, Patxi),

Le sens de la fête, des bonnes choses et de l'amitié.

Nos aventures à base d'eau de feu seraient à raconter dans certains bouquins. Merci pour tout.

A Vivo, Dalla, Pétri, Féfé, Edouard, Pucheu, La pedre, Xabi, Pitou, Imanol, Bat Mat, Gorka...

Chaque retrouvaille annonce un feu d'artifice qui ferait pâlir un pyromane. Merci pour votre amitié.

A Max et Bixine,

La team du jeudi on est là, pas besoin de dire grand-chose toujours de la folie. Interdit de dire non, et on aime ça profiter de la vie oui.

A Célia et Emma,

Merci pour votre bonne humeur constante et ces moments de rigolades inoubliables au travers de nos aventures à Bordeaux ou à Montoulieu.

Célia tu as été notre mère pendant ces études, ce diplôme tu y es pour beaucoup (même si tu le sais). Merci pour ta générosité : fiches, conseils, cours et appel à l'aide ; tu m'auras rendu bien des services.

Merci pour votre gentillesse.

A la famille Maudet,

A Marie-Céline, Jean-Paul, Cathy, Hervé, Elodie, Louise, Jeanne, Pénélope,

Merci de m'avoir intégré si facilement dès le début de notre relation avec Margaux. Vous êtes une famille très soudée et je vous apprécie énormément. Votre gentillesse et générosité est inégalable.

A la famille Malassigné,

A Jérôme, Sandrine et Mathias-use-it

Merci pour votre sens de l'hospitalité, votre gentillesse et votre générosité. Grâce à vous nous avons des meubles sans appartement... Pour l'instant. Merci pour tout.

Aux équipes officinales,

De la pharmacie du Centre à Bidart, Antoine, Louis, M. Béguerie, Amaia, Mayalen, Sandie, Cécile, Marie,

Vous m'avez beaucoup apporté, et travailler avec vous fut un immense plaisir. Merci pour tout.

De la pharmacie d'Aritxague, Mme Foucher, Isabelle, Maud, Corinne, Fabienne, Mylène,
Merci de m'avoir intégré si facilement, si rapidement, ne changez pas.

De la pharmacie Centrale à Biarritz, Mme Curutchet, Fred, Nathalie et Elise,
Vous m'avez fait confiance alors que je n'étais encore qu'un tout jeune étudiant, merci pour
ça ainsi que tous les bons moments partagés à la pharmacie.

Remerciements :	3
Liste des abréviations :	10
Introduction	11
1 Partie 1 : Histoire de la thyroïde, la lévothyroxine, l'ANSM et Merck	13
1.1 Histoire et généralités sur la glande thyroïde	13
1.1.1 Découverte et pathologies	13
1.1.1.1 Début, anatomie et physiologie	13
1.1.1.1.1 Début	13
1.1.1.1.2 Anatomie	14
1.1.1.1.3 Physiologie	15
1.1.1.2 Les pathologies entraînant une hypothyroïdie (de sa découverte à aujourd'hui)	16
1.1.1.2.1 Carence en iode/Goitre	16
1.1.1.2.2 Thyroïdite de De Quervain	17
1.1.1.2.3 Thyroïdite d'Hashimoto	17
1.1.1.2.4 Hypothyroïdie iatrogène	18
1.1.1.2.5 Hypothyroïdie congénitale du nouveau-né	19
1.1.1.2.6 Insuffisance thyroïdienne primaire	19
1.1.1.2.7 Insuffisance thyroïdienne	20
1.1.1.3 Hypothyroïdie vs Hyperthyroïdie	20
1.1.2 Les traitements de l'hypothyroïdie	22
1.2 La lévothyroxine	23
1.2.1 Chimie	23
1.2.2 Pharmacocinétique	24
1.2.2.1 Résorption	24
1.2.2.2 Distribution	25
1.2.2.3 Métabolisation et élimination	25
1.2.3 Pharmacodynamie	26
1.2.4 Indications et posologies	26
1.2.4.1 Indications	26
1.2.4.2 Posologies	26
1.2.5 Pourquoi la lévothyroxine ?	27
1.2.5.1 La triiodothyronine	27
1.2.5.2 La dextrothyroxine	27
1.2.6 Les différentes spécialités existantes	28
1.2.6.1 Voie orale	28
1.2.6.1.1 Levothyrox®	28
1.2.6.1.2 L-thyroxin henning®	29
1.2.6.1.3 Euthyrox®	30
1.2.6.1.4 T-caps®	31
1.2.6.1.5 Thyrofix®	31
1.2.6.1.6 Tsoludose®	32
1.2.6.1.7 Euthyral®	33
1.2.6.1.8 L-thyroxine SERB® buvable	34
1.2.6.2 Voie injectable	34
1.2.6.2.1 L-thyroxin SERB® ampoules	34
1.2.7 Modalités de prise	35
1.3 Pourquoi ce changement de formule ? Le rôle de l'ANSM (contextualisation)	36
1.3.1 Demande de l'ANSM d'amélioration de la stabilité de la formule	36
1.3.1.1 Pourquoi ce changement de formule ?	36
1.3.1.2 D'où vient ce problème de stabilité ? Comment a-t-il été réglé ?	37
1.3.1.3 Communication de Merck auprès des professionnels de santé	38
1.3.1.4 Suite de l'affaire	39
1.3.2 Etudes de bioéquivalences réalisées par Merck	41

1.3.3	Limite des études de bioéquivalence	43
1.4	Les excipients dans les médicaments	46
1.4.1	Lactose, mannitol et acide citrique anhydre	47
1.4.1.1	Le lactose monohydraté	47
1.4.1.2	Le mannitol	48
1.4.1.3	L'acide citrique.....	49
2	Partie II : impact de l'affaire sur le pharmacien d'officine.....	51
2.1	Objectifs et étude	51
2.1.1	Matériels et méthodes	51
2.1.2	Résultats	51
2.1.2.1	Répondants et caractéristiques générales.....	52
2.1.2.2	La fréquence des sujets aux comptoirs.....	53
2.1.2.3	Avis, ressentis et rôle des pharmaciens.....	60
2.1.2.4	Lien entre la connaissance des pharmaciens et le temps passé au comptoir ainsi que les actions menées	63
2.1.3	Discussion	68
2.1.3.1	Discussion de la méthode	68
2.1.3.1.1	Biais de mémoire.....	69
2.1.3.1.2	Biais de sélection.....	69
2.1.3.1.3	Taux de non réponse.....	70
2.1.3.2	Discussion des résultats	70
2.1.3.2.1	Population de patients	70
2.1.3.2.2	Informations de la part de Merck et les thématiques aux comptoirs.....	70
2.1.3.2.3	Les pharmaciens et le temps passé au comptoir	71
2.1.3.2.4	L'action des pharmaciens pendant cette crise.....	72
3	Conclusion	75
	Table des figures :	81
	Index des tableaux	82
	Annexe :.....	83
	Serment de Galien.....	90

Liste des abréviations :

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

TRH : Thyrotropin Releasing Hormone

T3 : Thyronine

T4 : Thyroxine

LT4 : Lévothyroxine

µg : Microgrammes

TBG : Globuline de transport de la Thyroxine

TBPA : Pré albumine de transport de la Thyroxine

TBA : Albumine de transport de la Thyroxine

ANSM : Agence national de sécurité du médicament et des produits de santé

AF : Ancienne formulation

NF : Nouvelle formulation

BHT : Butylhydroxytoluène

C_{max} : Pic de concentration

AUC : Aire sous la courbe

FDA : Food and Drug Administration

URPS : Union régionale des professionnels de santé

Introduction

L'histoire de l'endocrinologie a notamment été marquée par l'étude de la thyroïde à partir du XVII^e siècle. Le crétinisme, goitreux ou non, a intrigué de nombreux chercheurs, physiologistes ainsi que médecins qui se sont penchés sur l'étude du tissu thyroïdien. Le premier traitement fut la chirurgie, il a été complété plusieurs années plus tard par l'irathérapie puis par les hormones thyroïdiennes de synthèse qui sont aujourd'hui les traitements utilisés pour traiter les cas d'insuffisance thyroïdienne. (1)

L'hypothyroïdie est l'affection thyroïdienne la plus fréquente, sa prévalence est de 1 à 2 %. Elle présente plusieurs étiologies :

- Carence en iode
- Insuffisance thyroïdienne primaire (comme la maladie d'Hashimoto)
- Insuffisance thyroïdienne secondaire
- Hypothyroïdie congénitale du nouveau-né

Il est donc difficile de mettre en relief une épidémiologie type au vu du nombre d'étiologies. Malgré tout, d'après certaines études on observe que les femmes d'âge supérieur à 50 ans sont majoritairement touchées par l'hypothyroïdie et donc traitées par Levothyrox[®]. (2)(3) C'est la population qu'on retrouve le plus fréquemment à l'officine.

L'ANSM a fortement conseillé à Merck d'augmenter la stabilité de sa formule pour le Levothyrox[®]. C'est en mars 2017 que Merck répond à cette demande avec la mise sur le marché de la nouvelle formule (NF) dans laquelle le lactose est remplacé par du mannitol et de l'acide citrique. Les premières plaintes et déclarations d'effets indésirables arrivent en août 2017. C'est alors le début de ce qu'on appellera : « La crise du Levothyrox[®] ».

Comment les pharmaciens ont-ils géré cette crise impliquant un afflux important de patients au vu de la médiatisation de cette affaire ? Quel a été l'impact sur leur travail et comment ont-ils réagi aux questions posées par les patients ? Merck et l'ANSM ont-ils bien fait leur travail d'information des professionnels de santé quant à ce changement de formule ? Et, comment s'organise aujourd'hui le rôle du pharmacien face aux crises

sanitaires ? Quels sont ses nouveaux objectifs dans la coordination ville-hôpital ainsi que dans l'amélioration de la sécurité du patient dans le parcours de soin en ville ?

Pour répondre à ces questions, un questionnaire a été proposé aux pharmaciens d'officine. Dans un premier temps nous verrons l'histoire de la thyroïde, le Levothyrox[®], son fonctionnement et l'affaire en question, puis l'analyse du questionnaire ainsi que de ses réponses et pour finir, nous discuterons du rôle du pharmacien dans le parcours de soin aujourd'hui.

1 Partie 1 : Histoire de la thyroïde, la lévothyroxine, l'ANSM et Merck

1.1 Histoire et généralités sur la glande thyroïde

1.1.1 Découverte et pathologies

1.1.1.1 Début, anatomie et physiologie

1.1.1.1.1 Début

Les premières observations de l'existence de la thyroïde ont été faites avec l'hypertrophie de cette dernière lors de goitres : premières traces vers -2800 ans avant Jésus Christ. De nombreuses théories ont pu être énoncées quant à sa fonction : de « organe pour embellir les cordes vocales » à « inutile » en passant par « lubrifiant du larynx »... C'est à la fin du XIX^e siècle uniquement qu'il est établi que la thyroïde déverse dans le sang plusieurs « substances ».

Paracelse a fait le lien entre crétinisme et goitre au XVI^e siècle et c'est vers la fin du XIX^e siècle que le lien est fait entre un déficit de « substances » et une pathologie alors appelée myxœdème. (4)

1.1.1.1.2 Anatomie

Elle est établie à la Renaissance, et au XVIII^e siècle la connaissance de l'anatomie thyroïdienne est quasiment équivalente à celle que nous avons aujourd'hui.

Lors de la Renaissance, c'est Léonard de Vinci qui a effectué un grand nombre de dessins sur les goitres et la thyroïde. Ce dernier possédant des autorisations papales afin de disséquer des corps humains.

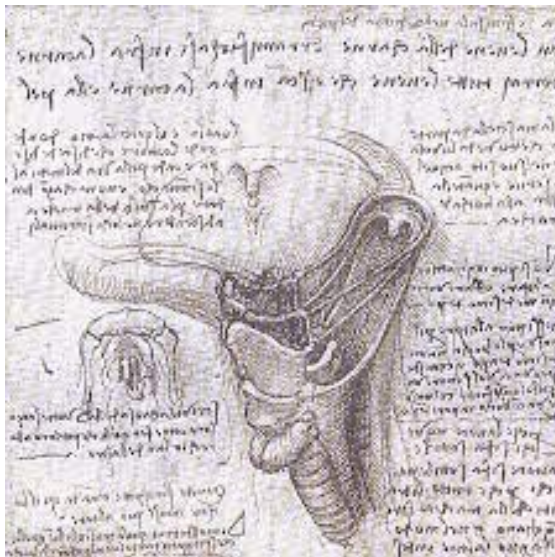


Figure 2-Dessin de thyroïde par De Vinci (5)



Figure 1-Dessin d'une personne goitreuse par De Vinci (5)

Les découvertes se succèdent jusqu'au XVIII^e siècle avec la description des deux lobes par André Vésale, de l'isthme thyroïdien par Eustachi. Le dernier élément, décrit par Pierre Lalouette au XVIII^e siècle, est un reliquat embryonnaire nommé pyramide de Lalouette. (5)

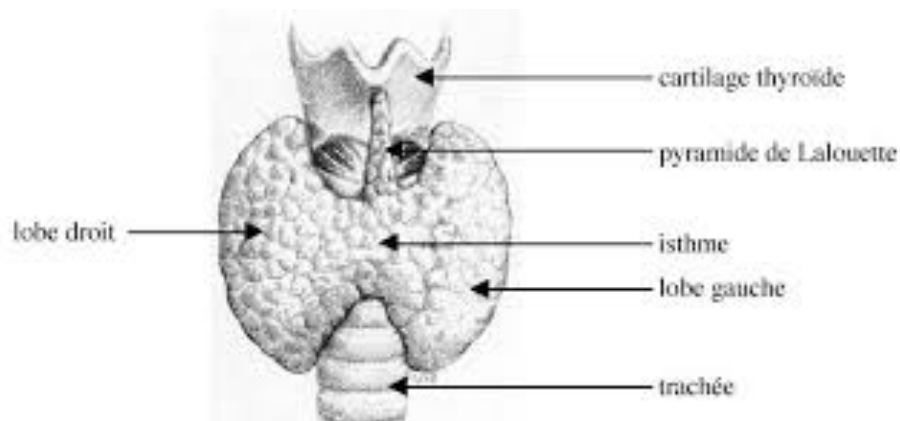


Figure 3-Schéma anatomique de la thyroïde (5)

1.1.1.1.3 Physiologie

C'est bien plus tard que l'on découvre et isole les différents éléments permettant le fonctionnement de l'appareil thyroïdien et leurs différents rôles. A savoir :

- Isolation de la thyroxine (hormone T4) en 1910
- La thyronine (hormone T3) est, quant à elle, découverte 42 ans plus tard en 1952
- La TSH (Thyrotropin Stimulating Hormone) et son rôle en 1929
- Et pour finir la TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) en 1960

L'hypothalamus sécrète la TRH qui va stimuler l'hypophyse (plus précisément au niveau de la tige pituitaire) qui relargue la TSH dans le sang jusqu'à la thyroïde qui entraîne la sécrétion d'hormone T4 majoritairement et de T3. Les hormones T3 et T4 exercent un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse qui permet de diminuer la sécrétion de TRH et donc de TSH et des hormones thyroïdiennes.(6)

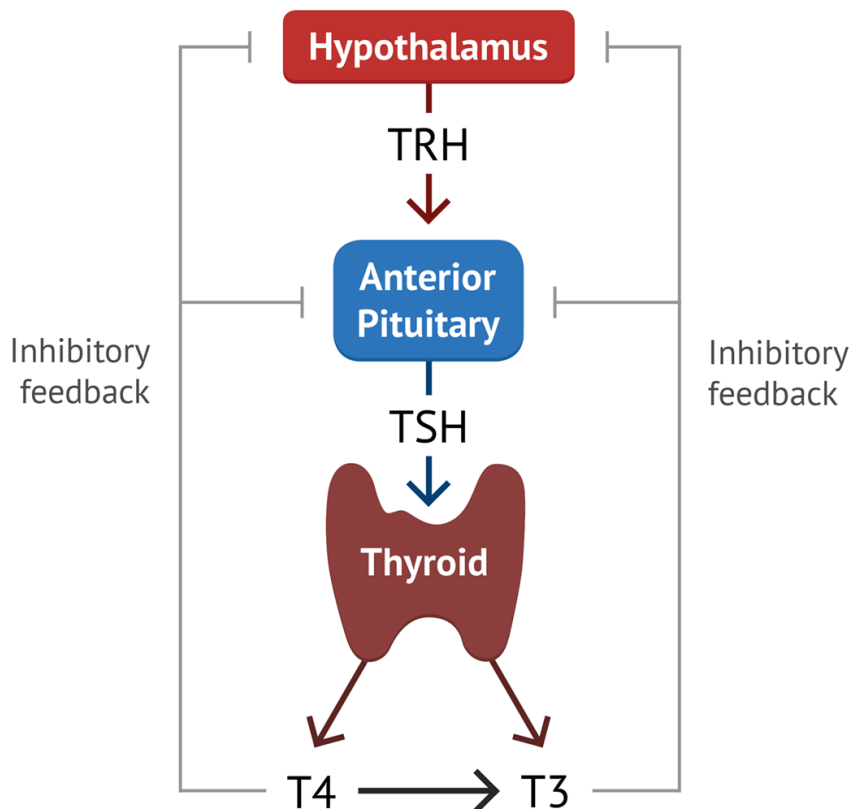


Figure 4 - Rétrocontrôle négatif des hormones T3 et T4 (6)

1.1.1.2 Les pathologies entraînant une hypothyroïdie (de sa découverte à aujourd'hui)

1.1.1.2.1 Carence en iode/Goitre

C'est la première manifestation clinique qui a pu être observée et étudiée du fait d'un déficit de sécrétion d'hormone thyroïdienne. Elle est due à une carence en iode entraînant une difficulté de synthèse de T3 et T4. Il n'y a donc plus de rétrocontrôle négatif.

Il est observé alors une augmentation de TRH et TSH, et dans certains cas une hypertrophie de la glande thyroïde à cause de cette sur-stimulation.

Avec la démocratisation du sel de table iodé cette manifestation clinique est aujourd'hui très peu développée en occident.

1.1.1.2.2 Thyroïdite de De Quervain

Elle porte le nom éponyme du chirurgien qui a découvert cette pathologie dans la première moitié du XX^e siècle.

Pathologie d'origine infectieuse (souvent suite à une infection virale), elle comporte 4 phases. Dans un premier temps une phase d'hyperthyroïdie avec une clinique discrète ; dans un second temps une période apparente de récupération avec une normalisation de la TSH et de T4. La phase 3 est une hypothyroïdie souvent sans symptômes ; et pour finir une récupération avec normalisation de la fonction thyroïdienne.

Le traitement, si nécessaire, est l'administration d'Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS). L'utilisation de prednisone peut être préconisée afin de calmer les fortes douleurs.

1.1.1.2.3 Thyroïdite d'Hashimoto

Haraku Hashimoto était un chirurgien japonais qui a exercé au début du XX^e siècle. Né dans une famille de médecins, il obtint son diplôme au Japon avant de partir se former à Berlin et à Londres. La première guerre mondiale le força à rentrer sur ses terres natales où il succombera de la fièvre typhoïde. (4)

Il est à l'origine de la découverte de cette thyroïdite auto-immune, qui représente l'étiologie de goitre sporadique la plus fréquente chez l'adulte de nos jours. Au niveau clinique, un goitre est observé avec, dans un premier temps, une hyperthyroïdie possible. Puis une hypothyroïdie silencieuse apparaît, qui deviendra franche au cours du temps avec destruction des thyrocytes.

Il existe différentes formes de cette thyroïdite d'Hashimoto : goitreuse, non goitreuse, euthyroïdienne, hypothyroïdienne. Au vu du caractère familial de cette pathologie, un dépistage est fortement indiqué. (7)



Figure 5-Photographie d'Haraku Hashimoto (5)

1.1.1.2.4 Hypothyroïdie iatrogène

Il existe un certain nombre de traitements pouvant entraîner des troubles de la thyroïde.

- Certains médicaments peuvent, par apport excessif d'iode, provoquer un blocage de l'organification de l'iode et un déficit de cette dernière, entraînant une hypothyroïdie par déficit de synthèse des hormones T3 et T4. L'exemple même de ce type d'hypothyroïdie est celle induite par l'amiodarone : anti-arythmique de classe III et dont la formule est riche en iode. Il en existe d'autres comme les produits de contraste iodés.

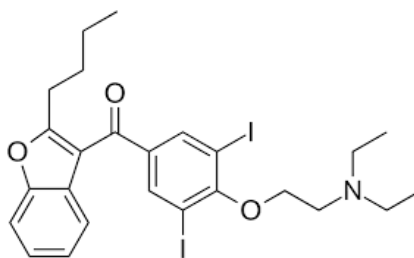


Figure 6-Représentation d'une molécule d'amiodarone

- Le **Lithium** peut également provoquer ce trouble thyroïdien car il possède une activité anti-thyroïdienne, tout comme les anti-thyroïdiens de synthèse (carbimazole).
- Ensuite par chirurgie : une **thyroïdectomie** qu'elle soit totale suite à un cancer ou subtotale entraîne forcément un déficit en hormones thyroïdiennes.
- Suite à une irradiation par **Iode 131** (IRAthérapie).(8)

1.1.1.2.5 Hypothyroïdie congénitale du nouveau-né

Dans la majorité des cas (85%), il s'agit d'une dysgénésie ou d'une ectopie de la thyroïde, on observe alors un déficit de sécrétions de T3 et T4 qui sont retrouvés en très faible quantité. Il existe également des cas d'athyréose. Elle peut être due, de façon plus rare, à un manque d'apport en iode de la mère pendant la grossesse ou à un traitement par antithyroïdiens de synthèse.

Le dépistage est systématique depuis 1978 au 3^{ème} jour de vie (test de Guthrie), on apprécie entre autres la concentration en TSH. Elle sera élevée en cas d'hypothyroïdie primaire congénitale. Ce dépistage s'est systématisé car aucune symptomatologie n'est observée à la naissance. Auparavant le diagnostic était réalisé entre 1 et 3 mois après la naissance ce qui amenait à un retard de diagnostic dans de nombreuses situations. (9)

1.1.1.2.6 Insuffisance thyroïdienne primaire

Elle est due à un dysfonctionnement de la glande qui peut être causé par :

- Une thyroïdite : Hashimoto par exemple
- Une origine iatrogène : IRAthérapie, ablation chimique ou chirurgicale.

Au niveau biologique, on pourra observer une élévation de la TSH (levée du rétrocontrôle négatif). La T4 sera diminuée ou normale en fonction des cas.

1.1.1.2.7 Insuffisance thyroïdienne

Egalement appelée insuffisance thyroïdienne centrale ou secondaire, elle est due à une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Au niveau biologique :

- La T4 sera élevée
- La TSH peut-être :
 - Normale ou basse, ce qui témoigne de l'origine hypothalamo-hypophysaire compte tenu des taux de T4 faible.
 - Légèrement élevée mais la TSH sera biologiquement inactive (témoigne d'une atteinte hypothalamique).

C'est le dosage du couple T4/TSH qui permet de poser le diagnostic. (10)

1.1.1.3 Hypothyroïdie vs Hyperthyroïdie

Les organes et tissus cibles des hormones thyroïdiennes sont : les os, le cœur, le foie, le système gastro-intestinal, les muscles, le système nerveux central et le système reproducteur. Nous allons pouvoir opposer les différents symptômes d'un déficit et d'une synthèse excessive de T3 et T4.

Organes/Tissus cibles	Hypothyroïdie (11)	Hyperthyroïdie (12)
Tissus Osseux	/	Ostéoporose secondaire
Cœur	Bradycardie	Tachycardie
Foie	Concentration en cholestérol élevée (LDL augmentés)	/
Système gastro- intestinal	Constipation	Accélération du transit avec selles fréquentes
Tissus musculaire	Crampes ; douleurs et raideurs musculaires	Faiblesse musculaire
Système nerveux central	Fatigue ; Troubles de la concentration ; Symptômes dépressifs	Tremblements ; troubles du sommeil ; nervosité ; anxiété
Peau et Phanères	Pâleur et sécheresse cutanée ; ongles et cheveux cassants	Peau fine ; chute des cheveux
Système reproducteur	Baisse de la libido ; règles anormales ; troubles de la fertilité	Baisse de la libido ; règles moins fréquentes et moins abondantes
Métabolisme basal	Hypothermie avec frilosité ; Prise de poids malgré un appétit normal	Hyperthermie avec bouffées de chaleurs ; perte de poids malgré un appétit normal

Tableau I-Symptômes cliniques hypothyroïdie vs hyperthyroïdie

1.1.2 Les traitements de l'hypothyroïdie

La première trace d'un traitement de l'hypothyroïdie est l'utilisation de varech (algues recrachées par l'océan sur le littoral) et d'éponges marines calcinées vers -1500 avant J-C en Chine. On devine l'efficacité de ce traitement grâce à la teneur riche en iode des produits utilisés. Bien plus tard, lors du blocus continental de l'Angleterre par Napoléon entre 1806 et 1814, on découvre l'existence de l'iode en voulant réaliser du salpêtre (les chimistes essayaient une réaction entre l'acide sulfurique et des algues).

Dix ans plus tard, un médecin nommé Coindet montre que l'iode en goutte a un effet sur les goitres, cependant il en utilise des quantités trop importantes et découvre les effets indésirables d'une surcharge en iode : l'hyperthyroïdie.

Ce n'est qu'en 1910 que Kendall parvient à isoler la T4 à partir de thyroïde de porc, et seulement 10 ans plus tard il parvient à en obtenir une forme cristallisée afin de découvrir sa formule chimique. (5)

Aujourd'hui on utilise de la T4 de synthèse en forme lévogyre appelée lévothyroxine. La première AMM du Levothyrox date du 2 juin 1980 au dosage de 50 microgrammes.

1.2 La lévothyroxine

1.2.1 Chimie

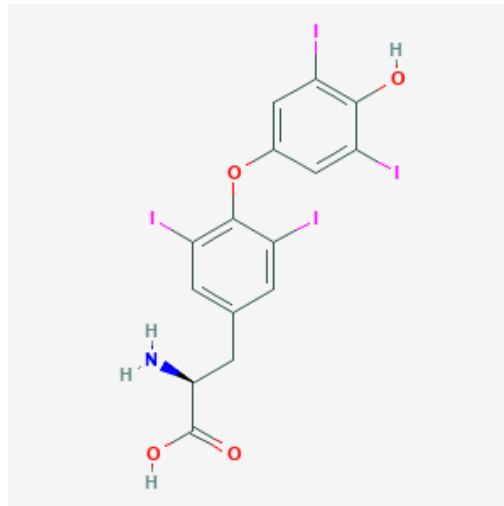


Figure 7- Représentation d'une molécule de lévothyroxine

La formule chimique de la lévothyroxine est $C_{15}H_{11}I_4NO_4$. On observe deux tyrosines sur lesquelles sont rajoutées deux atomes d'iodes sur les phényles en position 3,5, 3' et 5'. La molécule qui nous intéresse ici est la forme lévogyre de la thyroxine, c'est-à-dire que sa position dans l'espace va dévier la lumière polarisée vers la gauche.(13)

En pharmacie industrielle, pour la conception des médicaments (dont le Levothyrox®) c'est la lévothyroxine sodique qui est utilisée de formule $C_{15}H_{11}I_4NNaO_4$

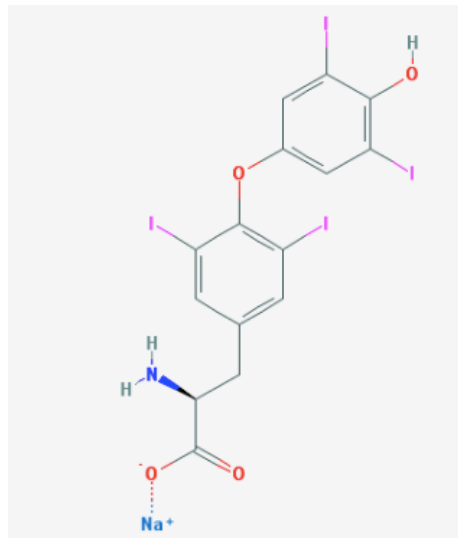


Figure 8-Représentation d'une molécule de lévothyroxine sodique

Pourquoi sodique ?

La lévothyroxine seule est une molécule qui n'est que très peu voire pas soluble dans l'eau, l'alcool et les solvants organiques classiques. Lui rajouter du sodium permet donc d'augmenter sa solubilité afin d'améliorer sa biodisponibilité.

Nous verrons également l'effet de la forme lévogyre sur sa $\frac{1}{2}$ vie.

1.2.2 Pharmacocinétique

1.2.2.1 Résorption

C'est une molécule à marge thérapeutique étroite, les interactions lors de sa résorption sont donc très significatives et importantes à connaître.

La résorption de la lévothyroxine est fragile et peut-être très vite diminuée, elle dépend des produits utilisés pour la formulation, des protéines plasmatiques et de facteurs solubles qui pourraient se lier à la T4.

Environ 60% à 80% de la dose est absorbée dans les 3h qui suivent son administration, elle est faite en majorité au niveau de la partie supérieure de l'iléon et du jéjunum. (14)

La résorption est augmentée par le jeûne, d'où la préconisation de prendre son traitement le matin à jeun au moins 1 heure avant le petit déjeuner, et également par la prise de vitamine C. Elle est diminuée par certains aliments (lait, légumes riches en fibres, café...), par la prise concomitante d'autres médicaments (inhibiteurs de la pompe à proton, sevelamer, sucralfate, ciprofloxacine, magnésium, fer...) et par certaines affections gastro-intestinales. (15)

1.2.2.2 Distribution

99% des hormones thyroïdiennes circulantes sont liées à des protéines plasmatiques. 75% de la lévothyroxine est liée à la globuline de transport de la thyroxine (TBG), les 24% restant sont liés à la pré albumine de transport de la thyroxine (TBPA) et à l'albumine. La fraction libre est la forme active.

Peu ou pas de passage de la barrière placentaire ont été décrits, en revanche elle est excrétée dans le lait maternel. (14)

1.2.2.3 Métabolisation et élimination

La métabolisation de la lévothyroxine suit le schéma physiologique de la LT4 (T4 libre) endogène, à savoir : trois désiodation la transformant en tri-iodothyronine, puis en di-iodothyronine, et pour finir en mono-iodothyronine.

On observe au niveau hépatique une glucoroconjugaison et une sulfoconjugaison aux différentes étapes.

Cette molécule a une demi-vie de 5 à 7 jours.

Pour finir, l'élimination se fait majoritairement par la bile et les fèces ou par voie rénale.

(14)(16)

1.2.3 Pharmacodynamie

La L-T4 va agir de la manière suivante :

- Tout d'abord c'est une prodrogue de la L-T3 donc elle va se transformer en cette dernière afin de devenir active.
- Ensuite, une fois entrée dans la cellule, l'hormone de synthèse va atteindre la chromatine et induire la transcription d'ADN en ARN messager conduisant à la synthèse de différentes protéines.
- Dans un même temps, il est observé une augmentation du métabolisme cellulaire avec une augmentation de la consommation de glucose, d'acides aminés, d'oxygène de graisses et la formation d'énergies à savoir d'ATP.

1.2.4 Indications et posologies

1.2.4.1 Indications

Elle est indiquée dans les hypothyroïdies et les circonstances où il est nécessaire de freiner la TSH (associées à une hypothyroïdie ou non). (17)

1.2.4.2 Posologies

Le traitement est initié par une posologie de 25 ou 50 µg par jour qui sera progressivement augmenté par palier de 12 à 50 µg toutes les 2 à 4 semaines en fonction des résultats de dosage de la TSH. (17)

1.2.5 Pourquoi la lévothyroxine ?

La forme naturelle de la thyroxine, qui est lévogyre, a été choisie comme thérapeutique pour traiter les hypothyroïdies. Mais il existe d autres molécules qui auraient pu être utilisées. Nous allons voir pourquoi c est la lévothyroxine par voie orale qui est largement utilisée.

1.2.5.1 La triiodothyronine

Elle représente l hormone T3, soit l hormone thyroïdienne active que notre corps utilise directement. Elle est présente en faible quantité dans l organisme car c est la T4 qui représente le réservoir de T3. En effet, la T4 subit une désiodation en T3 afin de devenir active.

Alors pourquoi cette molécule n est que rarement utilisée ?

Elle est moins liée aux les protéines plasmatiques (TBG, TBPA et TBA) ce qui a pour conséquences :

- Une   vie d  limination plus courte que la levothyroxine: 1-2 jours.
- Le début des effets pharmacologiques se manifeste très rapidement mais ne dure pas.

Ce déficit de liaison a un aspect positif qui permet d avoir une large et rapide diffusion tissulaire avec un volume de distribution quatre fois supérieur   celui de la L-thyroxine. C est pour cela qu une spécialité existe sur le marché : le Cynomel , pour les indications suivantes : traitement substitutif dans le cas où un effet rapide ou transitoire est souhaité, freinage de la TSH dans certains nodules ou goitres, traitement d appoint des résistances périphériques aux hormones thyroïdiennes. (18)

1.2.5.2 La dextrothyroxine

C est la forme dextrogyre de la thyroxine. Elle a été étudiée et utilisée comme médicament hypolipémiant et hypocholestérolémiant. Elle ne possède uniquement qu une petite partie de l action hyper métabolique de la lévothyroxine.

Au niveau pharmacocinétique il a été observé :

- Une résorption autour des 50% et également influencée par la prise alimentaire
- Une distribution plasmatique avec une forte liaison aux protéines plasmatiques (99% environ) et notamment à la TBG.
- Une demi-vie bien plus faible que la LT4 à hauteur de 1 à 2 jours. (19)
- Au niveau des interactions médicamenteuses, il a été noté une augmentation de l'action des anticoagulants coumariniques (warfarine par exemple) qui serait dû à une augmentation de l'affinité des récepteurs à la coumarine.(20)

Mais de nombreux effets indésirables, notamment au niveau cardiaque, ont précipité son arrêt de commercialisation et d'études. En effet, les effets indésirables recensés ont été : angine de poitrine, tachycardie, augmentation de la pression artérielle, troubles de conduction. (21)

1.2.6 Les différentes spécialités existantes

Le changement de formule du Levothyrox® a vu l'arrivée de nouvelles spécialités à base de l'évothyroxine sur le marché, nous allons voir quelles sont ces différentes spécialités et leurs particularités.

1.2.6.1 Voie orales

1.2.6.1.1 Levothyrox®

Nous allons aborder ici la nouvelle formule.

C'est le médicament produit par le laboratoire Merck qui a longtemps été la référence sur le marché français voire le seul (avant le changement de formule).

C'est un médicament sous forme comprimé qui contient de la l'évothyroxine sodique aux dosages de : 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 et 200 µg.

Il est composé des excipients suivants : mannitol, amidon de maïs, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et acide citrique anhydre.

Il comporte tous les paramètres pharmacocinétiques classiques d'un comprimé.



Figure 9 - Photo d'une boîte de Levothyrox NF

1.2.6.1.2 L-thyroxin henning®

C'est la forme comprimée commercialisée par Sanofi. Ce produit existe aux dosages suivants : 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 et 200 µg. Au niveau des excipients on retrouve : amidon de maïs, amidon (de maïs) pré gélatinisé, cellulose microcristalline, carbonate de sodium anhydre, thiosulfate de sodium, silice colloïdale anhydre, huile de ricin hydrogénée. Excipient à effet notoire : huile de ricin.

La seule différence avec le Levothyrox étant la composition en excipients. (22)



Figure 10 - Photo d'une boîte de L-thyroxin Henning

1.2.6.1.3 Euthyrox®

C'est, à l'origine, un produit sous forme comprimé d'importation des marchés russes et allemands commercialisé par Merck. Il correspond à l'ancienne formule du Levothyrox donc contenant de la lévothyroxine sodique aux mêmes dosages.

Au niveau des excipients, il est retrouvé : croscarmellose, sel de Na, gélatine, magnésium stéarate, amidon de maïs et lactose monohydraté.

En officine, les notices sont à délivrer séparément de la boîte, le produit étant conçu à l'étranger le conditionnement secondaire est écrit en Allemand ou en Russe.



Figure 11 - Photo d'une boîte d'Euthyrox

1.2.6.1.4 T-caps®

La forme galénique est une capsule molle contenant de la lévothyroxine sodique réalisée par les laboratoires Genévrier. C'est un produit qui est apparu avec la diversification de l'offre suite à la crise du Levothyrox. Son AMM date du 13 février 2018.

Il existe aux dosages de : 13, 25, 50, 75, 88 et 100 µg. Cette spécialité ne contient que 3 excipients à savoir : glycérol, gélatine et eau purifiée. Le T-Caps ne présente pas d'excipients à effets notoires.

Cette forme présente les mêmes paramètres pharmacocinétiques que la forme comprimé.

(23)

A noter que ce médicament n'est pas remboursé par la sécurité sociale dû à son ASMR trop faible.(noté V c'est-à-dire absence d'ASMR).(24)



Figure 12 - Photo de boîtes de Tcaps

1.2.6.1.5 Thyrofix®

C'est la forme comprimé commercialisée par le laboratoire Uni-Pharma ayant obtenu une AMM nationale (tout comme le Tcaps) le 20 septembre 2017 en tant que générique de Euthyrox. Il est commercialisé par le laboratoire Eurodep pharma.

Les dosages suivants existent sur le marché : 13, 25, 50, 62, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 et 200 µg. Il existe un large choix de dosage pour ce médicament permettant un confort maximum pour la patient. En effet, cela permet de diminuer le nombre de prises ou d'éviter de devoir faire des « demis ».

Liste des excipients : cellulose en poudre, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium. (25)



Figure 13 - Photo de Thyrofix

1.2.6.1.6 Tsoludose®

C'est une forme différente que celles que nous venons de voir même si cela reste de la voie orale. Enfin, Tsoludose® est de la levothyroxine sodique sous forme de flacon buvable unidose, ce qui représente un avantage pour les personnes ayant des troubles de la déglutition. De plus, des études ont démontrées qu'une forme non solide présenterait moins de problèmes au niveau de la résorption, notamment vis-à-vis de l'influence du petit déjeuner. Il y aurait donc une facilité de prise et d'observance avec une forme non solide. (26)

Il obtient une AMM le 23 novembre 2018 et est commercialisé par le laboratoire Génévrier.

Les dosages existants : 13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 et 200 µg.

Ce produit ne contient qu'un seul excipient : le glycérol. (27)



Figure 14 - Photo d'une boîte de Tsoludose

1.2.6.1.7 Euthyral®

C'est une forme comprimé qui comprend un mélange de 2 molécules : la lévothyroxine et la liothyronine qui correspond à l'hormone T3. Ce médicament n'existe qu'en un seul dosage, à savoir : 100 µg de L-T4 et 20 µg de liothyronine. De ce fait, il reste très peu utilisé car la dose ne peut pas être ajustée, et il présente un ASMR faible. Il a les mêmes indications que les autres médicaments à base de L-T4 seule.

Liste des excipients : lactose monohydraté, gélatine, croscarmellose sodique, amidon de maïs, stéarate de magnésium.

Le lactose monohydraté est considéré comme un excipient à effet notoire. (28)



Figure 15 - Photo d'une boîte d'Euthyral

1.2.6.1.8 L-thyroxine SERB® buvable

C'est de la L-T4 en solution buvable à une concentration de 150 µg/ml, ce médicament est destiné aux populations ayant des difficultés de déglutitions : les enfants ayant moins de 8 ans principalement et certaines personnes âgées.

Au niveau du dosage, un flacon contient 15 mL de solution et une goutte équivaut à 15 µg de L-T4.

Il présente les mêmes indications que les autres médicaments à base de L-T4.

Liste des excipients : alcool éthylique à 95 pour cent v/v, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, propylène glycol.

Excipients à effet notoire : alcool (présent à hauteur de 203 mg/mL de solution) et l'huile de ricin hydrogénée (0,5 mg/mL de solution). (29)



Figure 16 - Photo d'une boîte de L-Thyroxine Serb en goutte

1.2.6.2 Voie injectable

1.2.6.2.1 L-thyroxin SERB® ampoules

C'est la seule lévothyroxine sodique sur le marché en voie injectable, elle ne présente pas tout à fait les mêmes indications que pour la voie orale. Elle est commercialisée par le laboratoire SERB.

Ce sont des ampoules d'1 mL ayant pour teneur en principe actif 200 µg soit des ampoules de 200 µg/mL.

Les indications sont : toute hypothyroïdie où l'on désire freiner la TSH, coma myxœdémateux, hypothyroïdiens ne pouvant déglutir.

Au niveau des excipients on va retrouver de l'hydroxyde de sodium et de l'eau pour préparation injectable (EPPI).



Figure 17 - Photo d'une boîte de L-Thyroxine Serb sous forme injectable

1.2.7 Modalités de prise

Comme nous l'avons vu précédemment, de nombreux facteurs influent sur cette molécule à marge thérapeutique étroite. C'est pour cela qu'il est recommandé d'effectuer la prise le matin à jeun, de préférence 1h avant le petit déjeuner.

Il existe désormais des études qui ont démontré qu'une forme non solide permettrait d'absorber la lévothyroxine sans modalités particulières (notamment la prise 30 min avant le petit déjeuner). En effet, une formulation buvable améliorerait la résorption de la lévothyroxine. Mais la forme comprimée reste tout de même la plus prépondérante actuellement sur le marché. (15)(26)

1.3 Pourquoi ce changement de formule ? Le rôle de l'ANSM (contextualisation)

1.3.1 Demande de l'ANSM d'amélioration de la stabilité de la formule

C'est au cours du mois de mars 2017 que Merck sort une nouvelle formule pour sa spécialité, le Levothyrox®, qui déclencha une forte augmentation des déclarations d'effets indésirables suite au changement d'excipients dans sa formulation.

1.3.1.1 Pourquoi ce changement de formule ?

Merck stipule que l'ANSM a effectué une demande auprès du laboratoire afin d'améliorer la stabilité du Levothyrox ancienne formule (AF) dans le temps. En effet, il a été observé une différence de teneur entre la libération des lots et la péremption des produits. Les médicaments à base de lévothyroxine sont à marge thérapeutique étroite et ce problème de stabilité est donc d'autant plus nécessaire à résoudre.

D'après les données de l'ANSM, lors de la libération des lots de Levothyrox AF la teneur était de 100-110% et celle à péremption du produit était de 90-110%.(30)

La demande de l'ANSM est fondée sur les 2 points suivants :

- Premièrement, augmenter la stabilité dans le temps du Levothyrox®
- Deuxièmement, recentrer la teneur en principe actif entre 95 et 105%

En parallèle, la Food and Drug Administration (FDA) fit de même quant aux spécialités à base de lévothyroxine présentes sur le marché américain. Certains pays ayant déjà réalisé cette exigence comme la Nouvelle-Zélande et le Danemark par exemple. A noter que, en Nouvelle-Zélande, suite au changement de formulation il y a eu une réaction, similaire à la nôtre, des patients avec un accroissement des déclarations d'effets indésirables et une crise sanitaire.

1.3.1.2 D'où vient ce problème de stabilité ? Comment a-t-il été réglé ?

La lévothyroxine sodique est une molécule très sensible à plusieurs éléments notamment à l'humidité et aux variations de pH. La dégradation de la lévothyroxine se fait par 3 mécanismes différents : la désiodation (un atome d'iode est retiré), la désamination (fonction amine retirée), qui sont prépondérantes, et la décarboxylation (une molécule de CO₂ est retirée) qui est un peu plus rare.

Certaines études ont montré qu'en utilisant du lactose comme diluant, la lévothyroxine sodique était d'autant plus sensible à l'humidité, et que l'on observait une dégradation plus rapide à 3 mois qu'avec d'autres excipients. Le mannitol, par exemple, permet une meilleure stabilité hygroscopique à 3 et 6 mois, il subit moins l'hydrolyse due à l'humidité que le lactose. (31)

Table 2
Effect of diluents on the stability of levothyroxine tablets stored at 40 °C/75% RH for 6 months

Diluent	Months		
	0	3	6
Uncompressed pure drug in open vial	100.0 (9.6) ^a	99.2	97.5 (10.2) ^a
Uncompressed pure drug in closed vial	100.0 (9.6) ^a	102.2	97.1 (9.8) ^a
Microcrystalline cellulose ^b	100.0 (6.2) ^a	79.4 (5.9) ^a	70.7 (6.5) ^a
Starch ^b	100.0 (7.8) ^a	81.3 (7.7) ^a	73.3 (10.25) ^a
Dibasic calcium phosphate ^b	100.0 (0.5) ^a	91.9 (0.5) ^a	85.3 (0.8) ^a
Lactose anhydrous ^b	100.0 (0.8) ^a	86.9 (2.5) ^a	68.7 (5.0) ^a
Mannitol ^b	100.0 (0.3) ^a	90.3 (0.4) ^a	86.9 (0.6) ^a

^a Percent recovery of levothyroxine/(% moisture).

^b Each 100 mg tablet containing 50 µg levothyroxine sodium pentahydrate and 98.9 mg of the above-mentioned excipient.

Figure 18-Effets des diluents sur la stabilité de comprimé de lévothyroxine à 40°C et 75% d'humidité pendant 6 mois (30)

Il a également été ajouté de l'acide citrique afin d'augmenter la stabilité du produit fini grâce à sa faculté d'antioxydant.

Il est à noter cependant que l'ajout d'acide citrique diminue le pH du médicament. Or, il a été démontré que la lévothyroxine est moins stable en milieu acide que basique.(31) L'acide citrique est présent à des quantités très faibles mais différentes en fonction de la concentration en lévothyroxine sodique.

Table 3

Effect of pH modifying additives on the stability (% recovery) of levothyroxine tablets stored for 6 months at 40 °C/75% RH

pH modifier	Months		
	0	3	6
Without pH modifier ^b	101.58 (0.76) ^a	91.10 (0.62) ^a	87.19 (0.37) ^a
Sodium carbonate ^b	96.57 (2.41) ^a	98.77 (4.45) ^a	95.21 (3.55) ^a
Sodium bicarbonate ^b	96.02 (2.75) ^a	95.12 (2.88) ^a	94.67 (2.28) ^a
Magnesium oxide ^b	99.98 (1.08) ^a	98.65 (0.93) ^a	96.84 (0.76) ^a
Tartaric acid ^b	100.21 (0.79) ^a	83.36 (1.36) ^a	78.27 (0.63) ^a
Citric acid ^b	100.51 (0.71) ^a	87.56 (1.64) ^a	74.35 (0.901) ^a

^a Percent recovery of levothyroxine/(% moisture).^b Each 100 mg tablet containing 50 µg levothyroxine sodium pentahydrate 10% above-mentioned pH modifier, and 88.9% dibasic calcium phosphate.

Figure 19-Effet du pH sur la stabilité de comprimés de lévothyroxine conservés 6 mois à 40°C et 75% d'humidité (30)

Il se forme des produits de dégradation entre l'acide citrique et la lévothyroxine appelé UDP7 et lors des études de conformité réalisées par l'ANSM en septembre 2017, il est conclu que ces produits ont été retrouvés en quantité nettement inférieures aux limites autorisées (inférieur à 0,1% dans les tests et la limite étant inférieur à 1%). De ce fait, l'ANSM certifie que ces résultats permettent de confirmer la bonne conservation du nouveau produit de Merck au moins 6 à 11 mois après sa fabrication. (32)

1.3.1.3 Communication de Merck auprès des professionnels de santé

Le 27 février 2017 soit quelques jours avant l'arrivée du Levothyrox NF sur le marché, Merck sous couvert de l'ANSM envoie un courrier d'information destiné aux médecins (généralistes, endocrinologues, chirurgiens ORL, pédiatres, gynécologues, gériatres et cardiologues) et aux pharmaciens. Dans cette lettre d'information, il y est stipulé les changements effectués ainsi que quelques recommandations.

Dans un premier temps, Merck explique le changement de formule en mentionnant l'éviction du lactose qu'il précise être un excipient à effet notoire, ainsi qu'une augmentation de la stabilité du produit dans le temps.

Puis, donne des informations à destination des professionnels de santé.

Pour les médecins prescripteurs, Merck recommande de « *confirmer le maintien de l'équilibre thérapeutique par une évaluation clinique et biologique* » chez les populations à risque uniquement. A savoir un dosage de la TSH à 6 ou 8 semaines chez les personnes ayant des troubles cardiovasculaires, les enfants, les personnes âgées et dans les situations où l'équilibre thyroïdien a été difficile à atteindre. Et un dosage à 4 semaines pour les femmes enceintes.

Pour les pharmaciens, Merck informe :

- Du changement de couleurs et de la présentation des boîtes en fonction des différents dosages ainsi que de l'importance d'informer le patient sur ce changement
- De nouveaux codes CIP et UCD
- De limiter la coexistence entre l'ancienne et la nouvelle formule (à savoir écouler les stocks d'anciennes formules dans un premier temps)

Et pour finir, un paragraphe sur la pharmacovigilance afin de rappeler que tout effet indésirable doit être rapporté ainsi que la marche à suivre. Il sera par la suite, l'outil le plus utilisé les mois qui ont suivi ce changement de formule. (33)

1.3.1.4 Suite de l'affaire

A la suite de la sortie de la nouvelle formule, il a été observé une augmentation importante de déclarations de pharmacovigilance, et en août 2017 les médias se saisissent de l'affaire.

Ce changement de formule a provoqué une crise pharmaceutique et médicale conséquente, difficile à gérer au vu du grand nombre de personnes sous Levothyrox à cette époque-là.

Les effets indésirables le plus souvent rapportés correspondaient à ceux d'un déséquilibre thyroïdien à savoir : asthénie, malaise, céphalée, migraine, trouble de l'attention, dépression et insomnie, vertige, nausée et diarrhée, contracture musculaire, arthralgie, myalgie, alopecie et hyperhydrose.

L'ANSM a étudié la survenue de ces effets indésirables en fonction du dosage de la TSH, et une chose reste troublante : certains des patients ont eu ces manifestations malgré une TSH dans les normes. De plus, la majeure partie de ces personnes ont eu un arrêt des effets indésirables avec un changement de spécialité ou un retour à l'ancienne formule.(34) La question de l'innocuité des excipients peut donc être posée ici.

Il s'en suit plusieurs actions réalisées par l'ANSM avec notamment l'ouverture d'enquêtes de pharmacovigilance, des recherches d'impuretés dans la nouvelle formule, l'importation d'Euthyrox et L-Thyroxin Henning du marché allemand, des études de bioéquivalences, l'évaluation des nouvelles spécialités sur le marché (T-caps, thyrofix...). L'ANSM a également réalisé des études afin détecter la présence de butylhydroxytoluène (BHT) et de dextrothyroxine dans la nouvelle formule. En effet, les associations de patients entre autres, reprochaient à la nouvelle formule de contenir le BHT qui est considéré comme un perturbateur endocrinien et la D-thyroxine comme responsable des effets indésirables cardiaques. Les enquêtes menées ont démontré une absence totale de BHT, une présence de D-thyroxine uniquement à l'état de trace et n'ayant pas d'influence sur le médicament.

De nombreux procès, perquisitions, enquêtes amèneront à la conclusion d'un défaut d'information de la part de la mission parlementaire.

Ce n'est que le 25/07/2018 que le conseil d'état dit non à la prolongation de l'ancienne formule et le 27/07/2020 le Levothyrox NF se voit attribuer l'obtention d'un avis positif afin d'être commercialisé dans 21 pays de l'Union Européenne.

1.3.2 Etudes de bioéquivalences réalisées par Merck

Dans toute cette affaire, un point reste symbole de controverse et c'est ce qui est mis en avant par certains spécialistes : la bioéquivalence entre l'ancienne et la nouvelle formule.

En effet, les études ont été réalisées comme si la nouvelle formule du Levothyrox était un générique de l'ancienne formule et c'est un des points qui dérangent. Afin de démontrer que deux médicaments sont bioéquivalents, on observe les courbes de concentrations plasmatiques du médicament en fonction du temps. On utilise les valeurs de la surface sous la courbe (AUC) qui permettent d'apprécier le taux de résorption du médicament et le moment où le médicament atteint sa concentration maximum dans l'organisme (Cmax). Pour pouvoir décréter qu'un médicament est bioéquivalent par rapport à un autre, les valeurs d'AUC et de Cmax doivent présenter un écart de plus ou moins 5% ou 10% en fonction des médicaments (en règle générale les intervalles de confiance à 90% doivent être dans l'intervalle 80-125%).

Dans le cas présent, la lévothyroxine étant une molécule à marge thérapeutique étroite cet intervalle se doit d'être d'autant plus respecté. C'est-à-dire que les intervalles de confiance à 90% doivent se situer dans la fourchette 90-111% ce qui donne un écart entre le médicament test et celui de référence de plus ou moins 5%. (35)

Au niveau des études, 2 essais ont été réalisés :

- Un essai de bioéquivalence : effectué sur 204 personnes saines entre 18 et 50 ans ayant un bilan thyroïdien normal, auxquels sont administrés 600 µg (200 µg x3) de Levothyrox AF vs NF à jeun. Un wash-out de 35 à 38 jours a été effectué permettant l'élimination totale de la lévothyroxine entre les prises. Les mesures de l'AUC ont été effectuées entre 0 et 72h.

Résultats : Pour l'AUC ajustée c'est 99,3% (soit pour l'intervalle de confiance à 90% : 95,6-103,2) et pour Cmax c'est 101,7% (soit pour l'intervalle de confiance à 90% : 99,3-104,8). La résorption moyenne ne diffère que de 0,7% entre les 2 formules. (36)

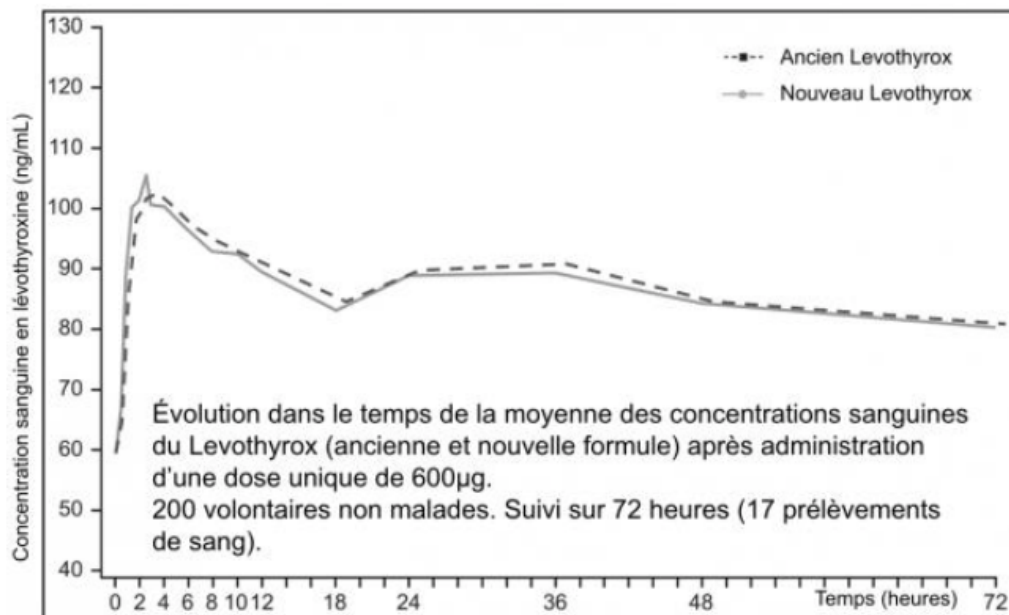


Figure 20-Evolution dans le temps de la moyenne des concentrations sanguine du Levothyrox après administration d'une dose unique de 600 mcg (36)

- Un essai de proportionnalité de la forme galénique : Il a pour but d'évaluer la proportionnalité des différents dosages entre eux. Ce qui donne de façon concrète : est-ce qu'un sujet prenant 6 fois 100 µg de lévothyroxine aura la même quantité dans le sang que qu'un sujet prenant 3 fois 200 µg ?

L'essai a été réalisé sur 42 volontaires sains mais seulement 37 l'ont terminé. Chaque sujet a reçu 600 µg sous la forme de 50 µg x 12 (A), 100 µg x 6 (B) et 200 µg x 3 (C) avec une période de wash out de 35 à 38 jours et un suivi entre j14 et j18. Les mesures de l'AUC ont également été réalisés de T0 à 72h.

Résultats : les comparaisons par paires vont de 99,3% à 104,8% et les indices de confiances à 95% sont dans l'intervalle 0,8-1,25 qui correspond aux exigences de l'ANSM.

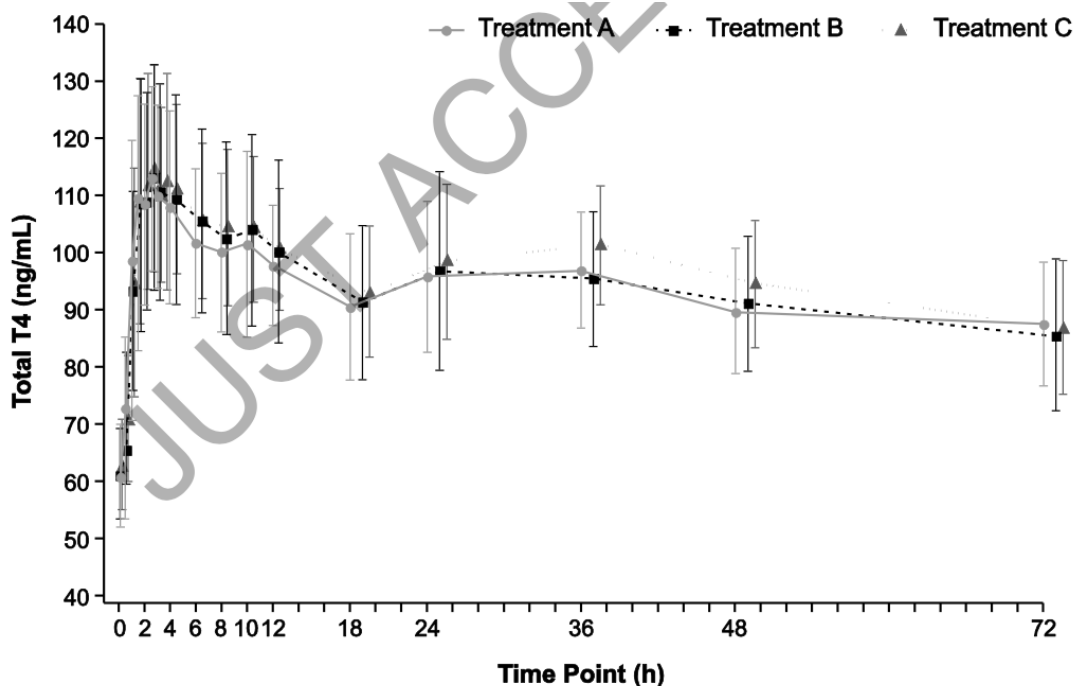


Figure 21-Résultats des études de proportionnalité (35)

1.3.3 Limite des études de bioéquivalence

Nous allons aborder point par point les éléments qui pourraient prouver la limite de cette étude de bioéquivalence qui sont, par extension les points faibles de la bioéquivalence comme on la connaît aujourd'hui. La bioéquivalence est fondée sur un postulat comme quoi un principe actif qui est absorbé de la même façon aura le même effet pharmacologique qu'un autre contenant des excipients différents.

- Premièrement, la NF (nouvelle formule) est tenue par les restrictions de l'ANSM d'avoir une teneur jusqu'à péremption en lévothyroxine entre 95 et 105% qui était entre 90 et 100% dans l'AF. Une question se pose donc, les deux médicaments n'ont pas les mêmes limites ou intervalles de stabilité et de teneur dans le temps, donc peut-on considérer qu'ils peuvent être comparés de cette façon là ?

- Deuxièmement, une majorité de volontaires sains sont de sexes masculins (59,3% soit n = 129) contre 40,7% (n = 80) de personnes de sexe féminin. De plus l'âge moyen est de 35 ans pour les hommes et 34,1 ans pour les femmes. (36) Or, ce sont les femmes qui sont 10 fois plus touchées par les troubles thyroïdiens et d'autant plus l'hypothyroïdie. Et les pathologies de la thyroïde touchent 10% des femmes de plus de 55 ans (2). Il est bien connu qu'il existe des variabilités interindividuelles qui peuvent interférer avec le devenir du médicament dans l'organisme notamment l'âge, le sexe et certaines pathologies chroniques. Donc, le fait qu'une majorité d'hommes sains d'âge moyen soient inclus dans cette étude n'est pas représentatif de la réalité.

Baseline parameter	Sequence 1	Sequence 2	Overall
	N = 108	N = 108	N = 216
Age, years, mean (SD)	35.0 (9.6)	34.1 (9.1)	34.5 (9.3)
Gender			
Male, n (%)	64 (59.3)	64 (59.3)	128 (59.3)
Female, n (%)	44 (40.7)	44 (40.7)	88 (40.7)
Ethnicity			
White/Caucasian, n (%)	108 (100.0)	106 (98.1)	214 (99.1)
Black/African American, n (%)	0	2 (1.9)	2 (0.9)
BMI, kg/m ² , mean (SD)	23.4 (2.0)	23.5 (2.3)	23.5 (2.2)

Figure 22-Profil des patients inclus dans l'études (35)

- Troisièmement, et c'est peut-être le point qui fait le plus parler, l'utilisation du terme « moyenne » de l'AUC et de Cmax alors que le Levothyrox est un médicament à marge thérapeutique étroite. En effet, si la résorption moyenne ne diffère que de 0,7% il existe, malgré tout, des différences plus ou moins significatives pour une minorité de personnes.

Les graphiques individuels des 204 patients inclus ont été étudiés au cas par cas par le Dr Dominique Dupagne. Et il en ressort qu'il existe certains profils où il est observé une différence du profil plasmatique entre l'ancienne et la nouvelle formule. Un écart qui est minime certes, mais au vu de la fenêtre thérapeutique fine il peut y avoir des répercussions importantes au niveau clinique Cette différence-là pourrait expliquer par elle seule la survenue d'effets indésirables ressemblants à un déséquilibre thyroïdien avec la nouvelle formule, où l'on peut observer des situations de surdosages ou de sous dosage en T4 total. (37)(38)

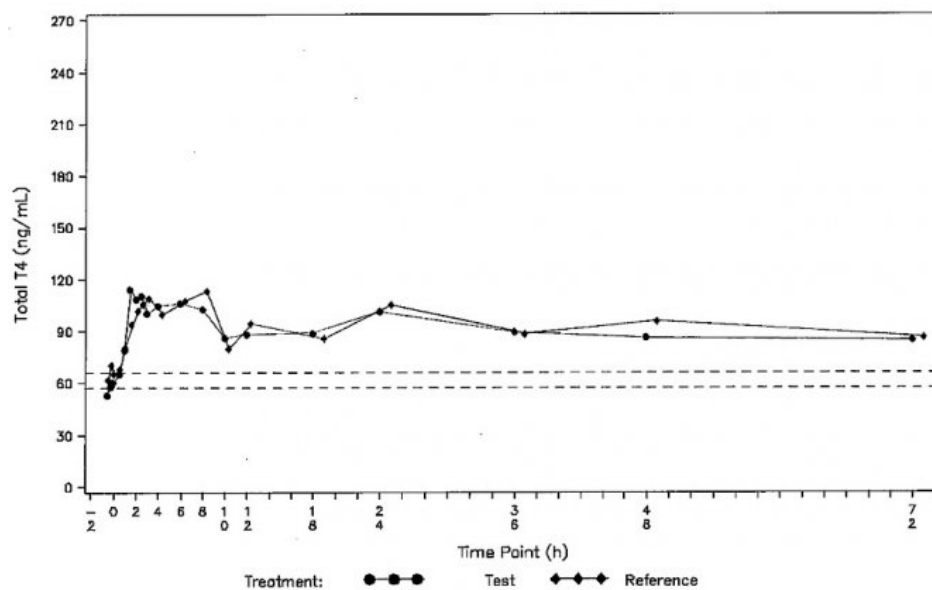


Figure 23-Profil plasmatique "dans la moyenne" des patients inclus (37)

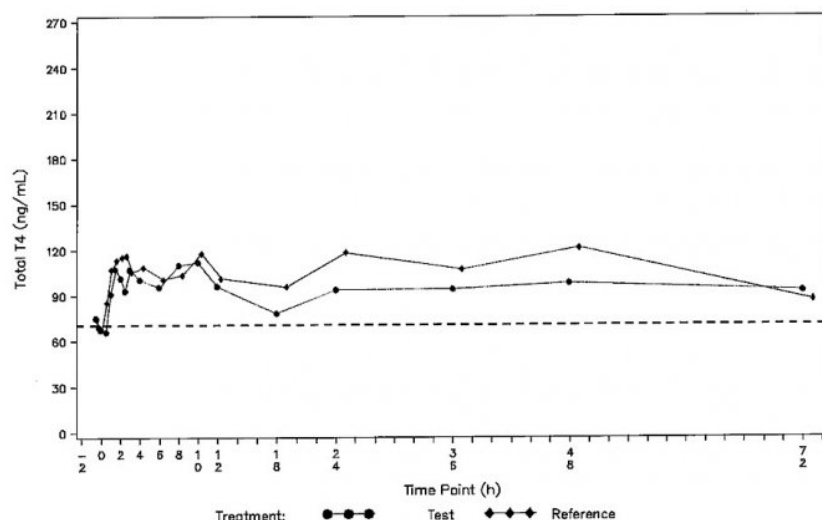


Figure 14-Profil plasmatique variant de la moyenne entre AF et NF chez un patient inclus (hypothyroïdie avec la NF) (37)

1.4 Les excipients dans les médicaments

Un excipient est une substance sans activité pharmacologique et inerte vis-à-vis du principe actif qui peut endosser plusieurs fonctions. Ils sont retrouvés en tant que : diluant, acidifiant, antioxydant, conservateur, liant, lubrifiant, délitant, solvant, agent de revêtement, émoullient, alcalinisant... Les propriétés finales du médicament, surtout la biodisponibilité et sa stabilité sont étroitement liés avec les excipients choisis pour sa confection. (39)

Il existe des excipients qui sont connus comme ayant des effets notoires et sont répertoriés par l'ANSM. Ces produits sont considérés comme notoires car leurs présences conduit à des précautions d'emplois pour certains patients. Ils peuvent être dans certains cas responsables d'allergies et d'intolérances en majorité. Exemple : l'amidon de blé contenu dans certains médicaments peut provoquer des allergies chez les personnes allergiques au blé et des intolérances chez des patients souffrant de maladie cœliaque. (40)

Nous allons voir plus en détails les excipients qui sont à l'origine de la controverse de l'affaire Levothyrox.

1.4.1 Lactose, mannitol et acide citrique anhydre

1.4.1.1 Le lactose monohydraté

- Formule chimique : c'est un sucre qui est composé d'une molécule de galactose et d'une de glucose. $C_{12}H_{22}O_{11}$

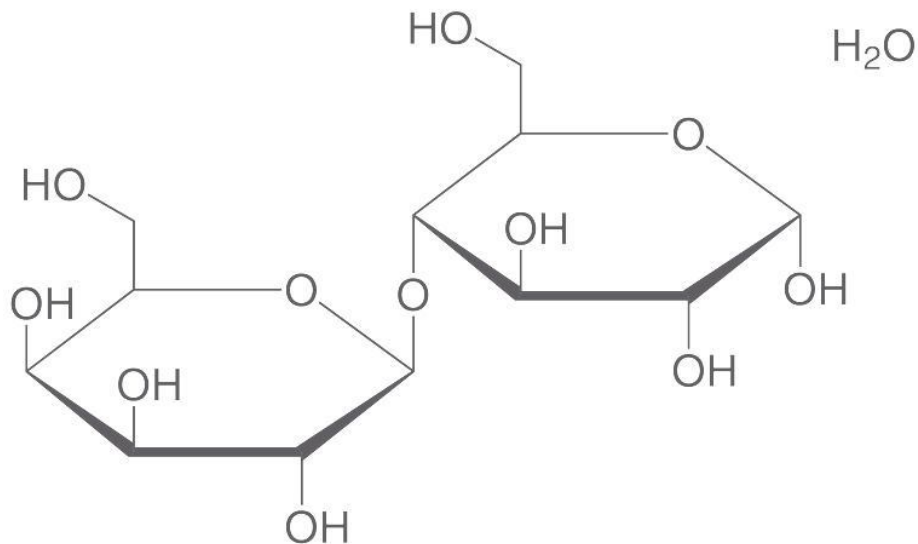


Figure 11-Lactose monohydraté

- Rôle : il est largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique en tant que diluant pour la confection de comprimés, gélules, poudres... Il est également utilisé en tant que transporteur ainsi qu'en tant qu'aide à l'écoulement dans les poudres pour inhalation. (39)
- Caractère organoleptique : c'est une poudre blanche inodorante et douce en goût. (39)

- Où le retrouve-t-on ? Il est retrouvé dans l'alimentation à l'état naturel : dans tous les produits laitiers ainsi que dans l'industrie pharmaceutique (confection des médicaments)
- Prix/tonne : 1985 \$/tonne environ
- Il est considéré comme excipient à effet notoire : il est déconseillé voir contre-indiqué chez les personnes présentant un syndrome de malabsorption du galactose/glucose, d'un déficit en lactase ou d'une galactosémie. (40)
- Place dans l'affaire : comme nous avons pu le voir, le lactose est un produit qui se dégrade avec le temps qui peut entraîner des différences au niveau de la résorption gastro-intestinale, surtout pour un médicament à marge thérapeutique étroite.

1.4.1.2 Le mannitol

- Formule chimique : C'est un poly-ol c'est-à-dire un « sucre-alcool ». $C_6H_{14}O_6$.

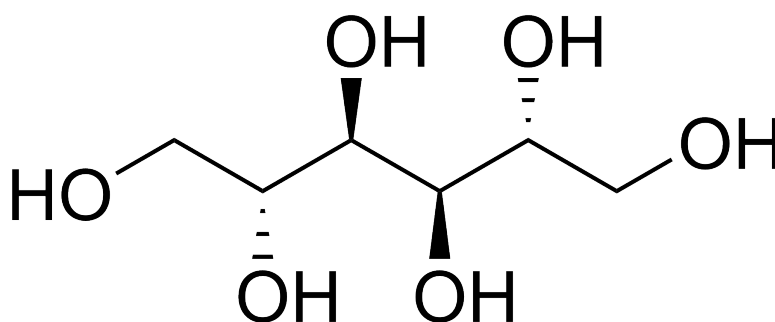


Figure 12-Mannitol

- Rôle : Il est largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique en tant que diluant dans des formes comprimé et des formes orales à dispersion rapide. Il peut avoir le rôle d'empêcher l'épaississement dans des suspensions d'antiacide d'hydroxyde d'aluminium. On le retrouve également en tant que plastifiant des capsules de gélatine molle, support dans des inhalateurs de poudre sèche.

- Caractère organoleptique : C'est un solide cristallin de couleur blanche, inodore et sucré en goût.
- Où le retrouve-t-on ? Dans l'alimentation : en tant qu'édulcorant (0,7 fois la puissance du sucre), en tant qu'agent de cohésion dans certains produits, il prévient également le dessèchement.

Dans les médicaments : dans la confection de ces derniers en tant qu'excipient ou en tant que principe actif comme Mannitol 10% Maco Pharma, solution pour perfusion.

- Prix/tonne : 2 955\$/tonne
- Il est considéré comme un excipient à effet notoire : A dose excessive, le mannitol peut avoir un effet laxatif (plus de 10g de mannitol/24h). La FDA le reconnaît comme étant un produit ayant certaines restrictions quant à sa quantité d'utilisation. (40)
- Place dans l'affaire : comme vu précédemment, il a été ajouté afin de palier à la sensibilité du lactose à l'humidité ; le comprimé garde donc ses caractéristiques plus longtemps. (39)(41)

1.4.1.3 L'acide citrique

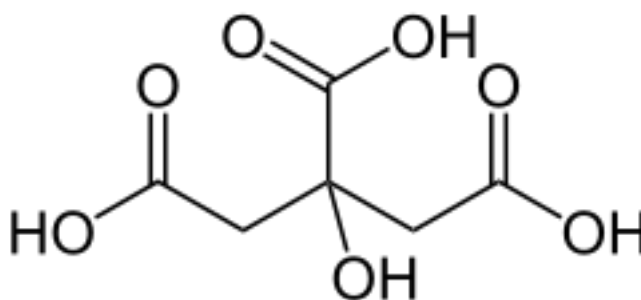


Figure 13-Acide citrique

- Formule chimique : c'est un acide tricarboxylique alpha-hydroxylé. $C_6H_8O_7$.
- Rôle : Il a une importance en biochimie car c'est un métabolite du cycle de Krebs, il complète la dégradation du pyruvate formé par la glycolyse. Chez l'homme, environ 2 kg d'acide citrique sont formés et métabolisés tous les jours.
C'est également un agent acidifiant, antioxydant, tampon, chélateur et exhausteur de goût.
- Caractère organoleptique : cristaux incolores sous forme anhydre et blancs sous sa forme monohydratée. Goût du jus de citron.
- Où le retrouve-t-on ? Dans l'alimentation : comme exhausteur de goût et acidifiant dans les boissons gazeuses.

Dans l'industrie pharmaceutique : dans les granulés effervescents, on le retrouve dans plus de 200 spécialités pharmaceutiques ayant une AMM.

- Prix/tonne : 700 \$/tonne
- Il n'est pas considéré comme excipient à effet notoire, il n'a pas de DJA dans les médicaments mais dans l'agroalimentaire son utilisation est limitée à 3000 mg/L pour les jus de fruits et 5000 mg/L pour les nectars de fruits.
- Les risques : Ils sont faibles mais peuvent être une irritation des yeux, des voies respiratoires, de la peau ainsi qu'une érosion dentaire en cas de surexposition à long terme. Il peut également réduire la biodisponibilité du fer et du calcium étant un agent chélateur.
- Place dans l'affaire : Il a été rajouté afin d'augmenter la stabilité de la lévothyroxine en particulier vis-à-vis des fonctions acide carboxylique et amine. (39)(41)

2 Partie II : impact de l'affaire sur le pharmacien d'officine

2.1 Objectifs et étude

2.1.1 Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive réalisée auprès des pharmaciens exerçant en Nouvelle Aquitaine. Un questionnaire (voir annexe) a été élaboré reprenant comme thèmes les différents sujets qui auraient pu être abordés aux comptoirs, les actions menées par les pharmaciens et leurs connaissances vis-à-vis des hypothyroïdies et du médicament en question.

Il comporte 4 parties :

- La première sur les caractéristiques du pharmacien répondant
- La deuxième sur les caractéristiques des patients sous Levothyrox qu'ils ont pu rencontrer au comptoir
- La troisième sur l'affaire Levothyrox (sujet médico-économique, excipients, indications, les grands sujets abordés au comptoir...)
- La quatrième sur le rôle du pharmacien d'officine auprès des patients durant cette crise (éducation thérapeutique, entretien pharmaceutique, lecture d'analyses biologiques, orientation vers un médecin...)

Le questionnaire a été envoyé à l'aide de l'URPS Nouvelle Aquitaine.

2.1.2 Résultats

Un total de 31 réponses a été recueilli entre septembre 2019 et juin 2020.

2.1.2.1 Répondants et caractéristiques générales

Les répondants sont majoritairement des femmes à 71% (n=22) contre 29% d'hommes (n=9).

Ils ont davantage la fonction de titulaire 76,7% (n=23) que celle d'adjoint 23,3% (n=7).

L'âge moyen des pharmaciens ayant répondu au questionnaire est de 42 ans +/- 11,4 ([27 ; 62]).

Concernant le temps d'exercice :

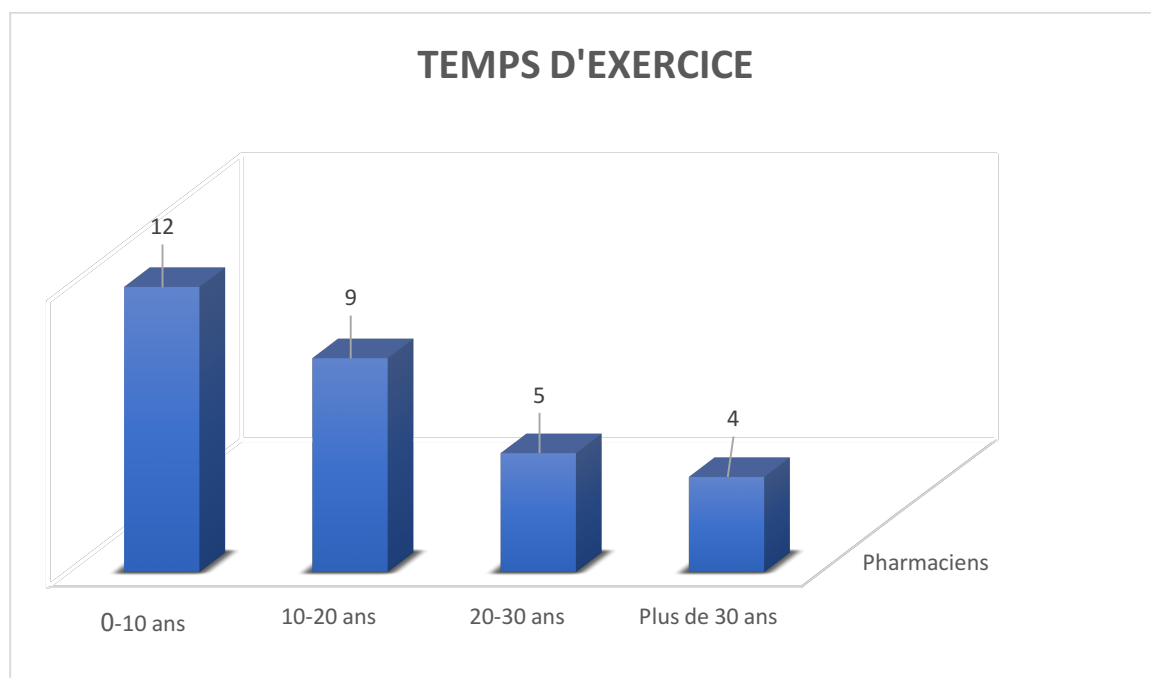


Figure 24 - Temps d'exercice des pharmaciens répondants

Les répondants sont majoritairement des pharmaciens expérimentés, 60% d'entre eux ont plus de 10 années d'exercices et 40% des répondants ont entre 0 et 10 ans d'expériences.

100% des patients rencontrés au comptoir étaient des personnes de sexe féminin.

Selon 61,3% des répondants, l'âge moyen de ces femmes est de plus de 55 ans.

Résultat du temps moyen passé au comptoir par patient :

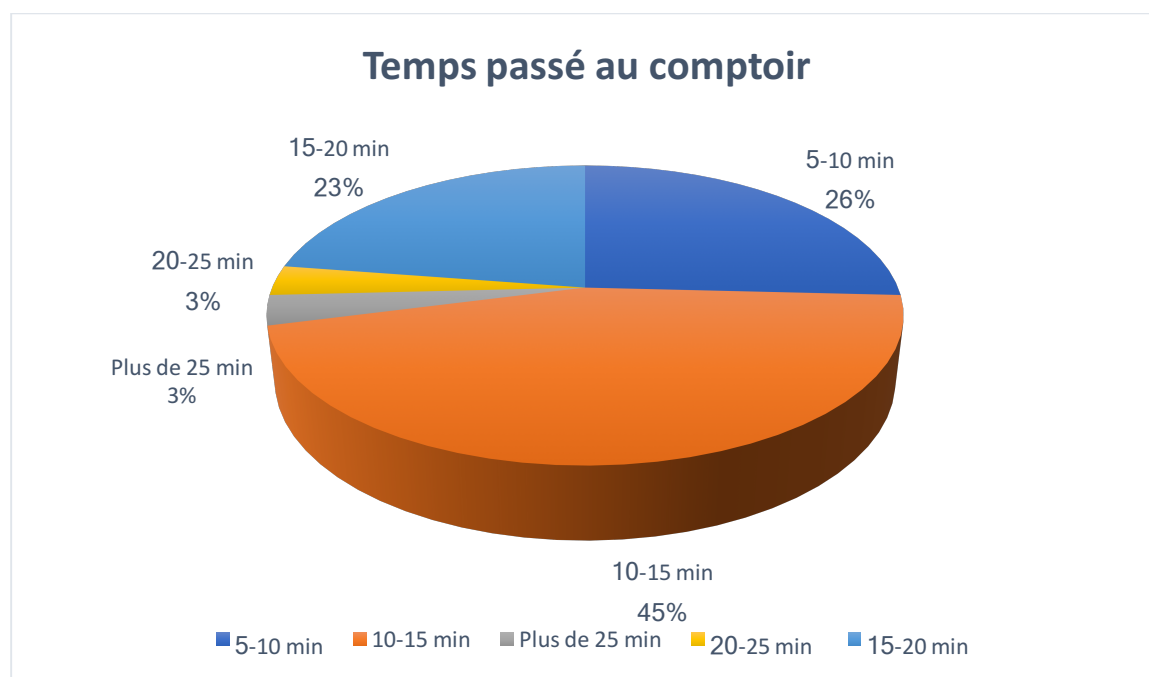


Figure 25 - Temps moyen passé au comptoir par patient

La majorité des pharmaciens ont passé entre 10 et 15 minutes avec le patient lors de la crise (45%). 26% d'entre eux sont restés avec les patients de 5 à 10 minutes, et 23% entre 15 et 20 minutes. Seulement 3% d'entre eux (n=1) ont passé 20 à 25 minutes et un pharmacien plus de 25 minutes.

2.1.2.2 La fréquence des sujets aux comptoirs

La question a été posée aux pharmaciens de la fréquence à laquelle ils avaient dû répondre aux questions concernant certains sujets qui ont pu faire polémique parmi les patients traités par le Levothyrox.

La question précise étant : à quelle fréquence ces sujets ont été abordés par vos patients ?

- ① « Le lactose a été remplacé par du mannitol pour gérer l'intolérance au lactose »

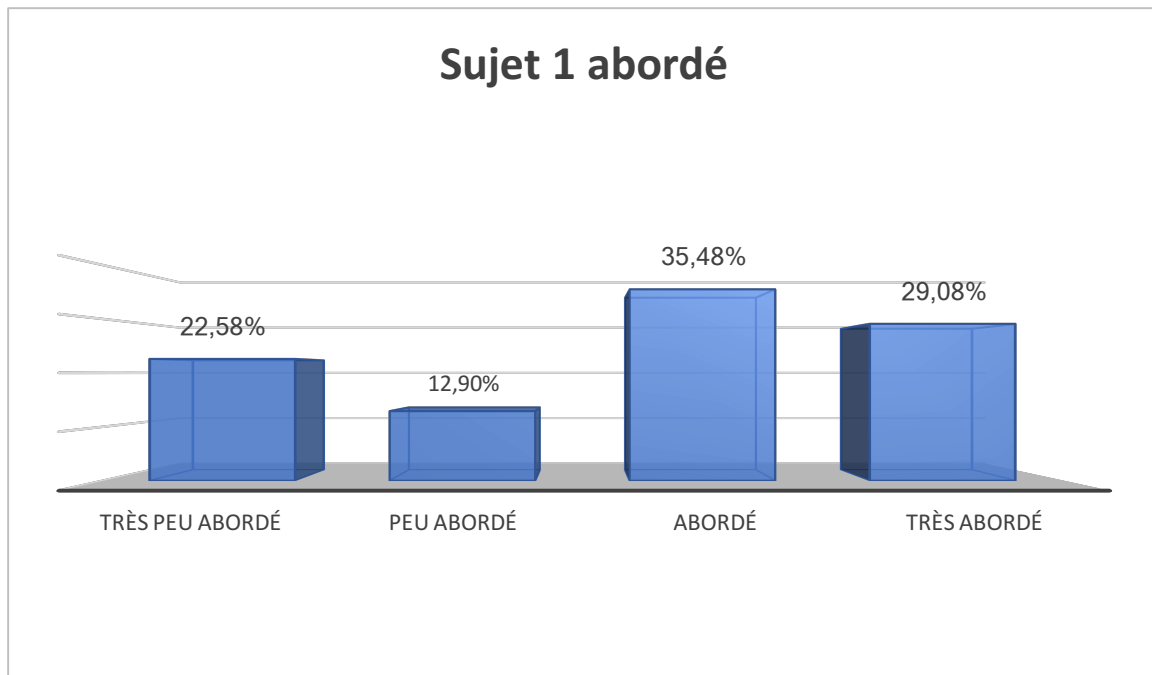


Figure 26 - Fréquence du sujet 1 abordé

- ② « Le mannitol est responsable des effets indésirables »

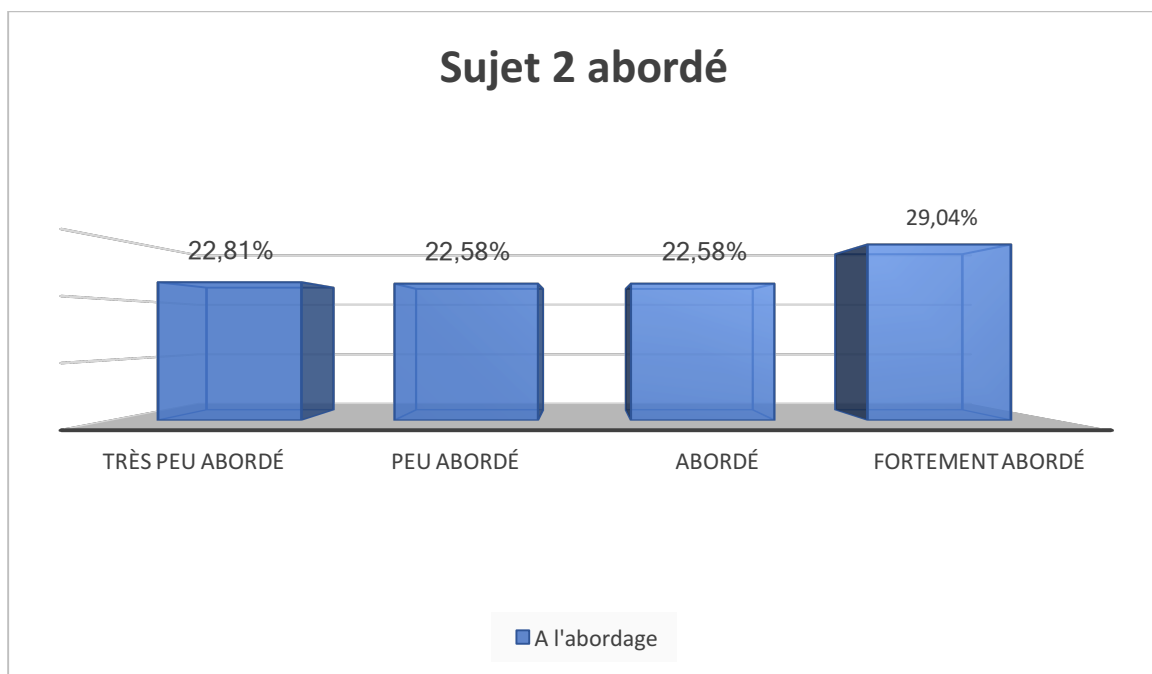


Figure 27 - Fréquence du sujet 2 abordé

- ③ « La nouvelle et l'ancienne formulation ne sont pas bioéquivalentes »

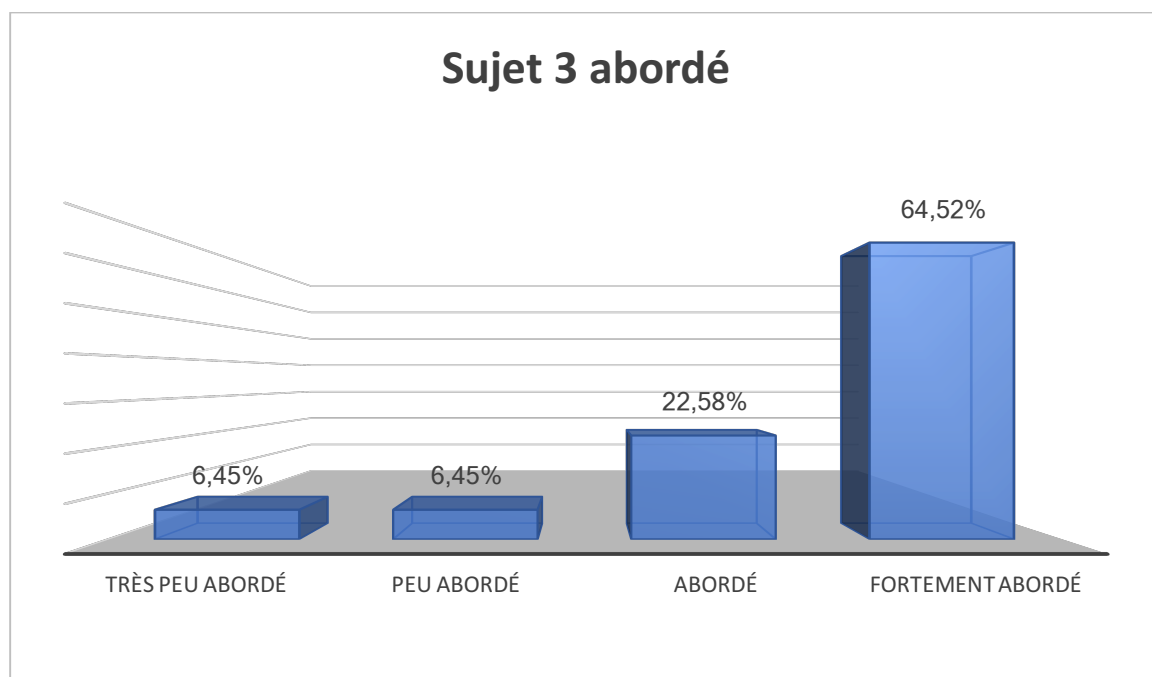


Figure 28 - Fréquence du sujet 3 abordé

- ④ « La nouvelle formulation correspond au dépôt d'un nouveau brevet de Merck ayant pour objectif l'aspect économique »

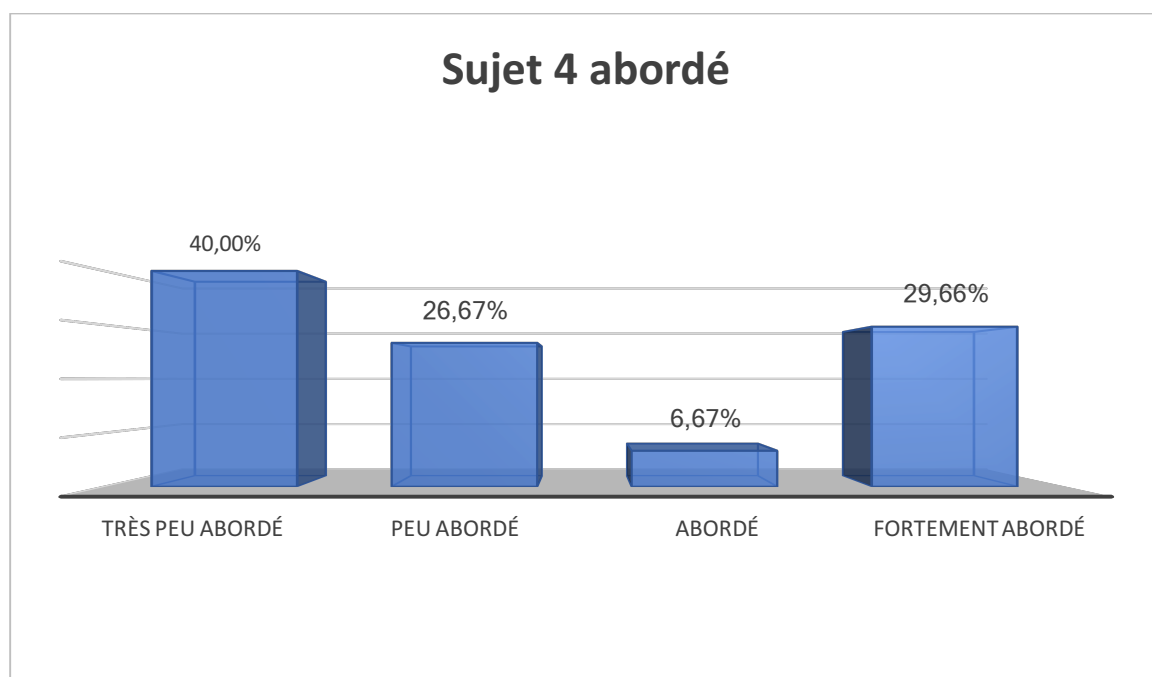


Figure 29 - Fréquence du sujet 4 abordé

- ⑤ « La présence de dextrothyroxine en quantité trop importante est responsable des effets indésirables »

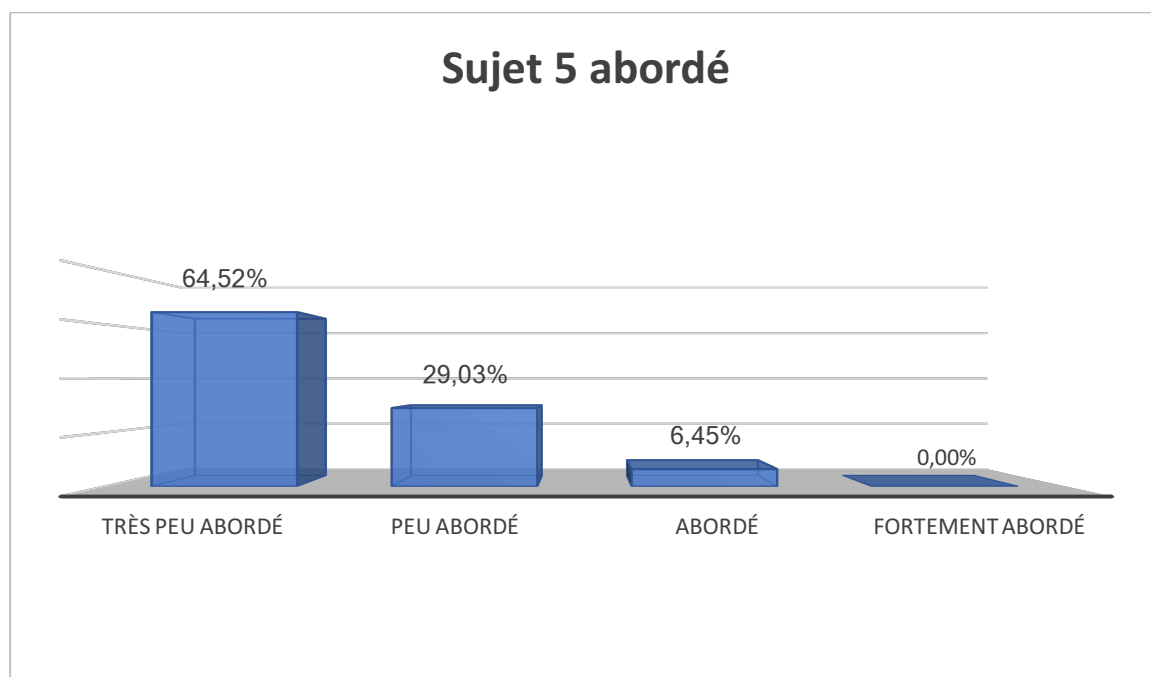


Figure 30 - Fréquence du sujet 5 abordé

- ⑥ « Les effets indésirables rapportés étaient non préalablement rencontrés pour des patients prétraités pour hypothyroïdie »

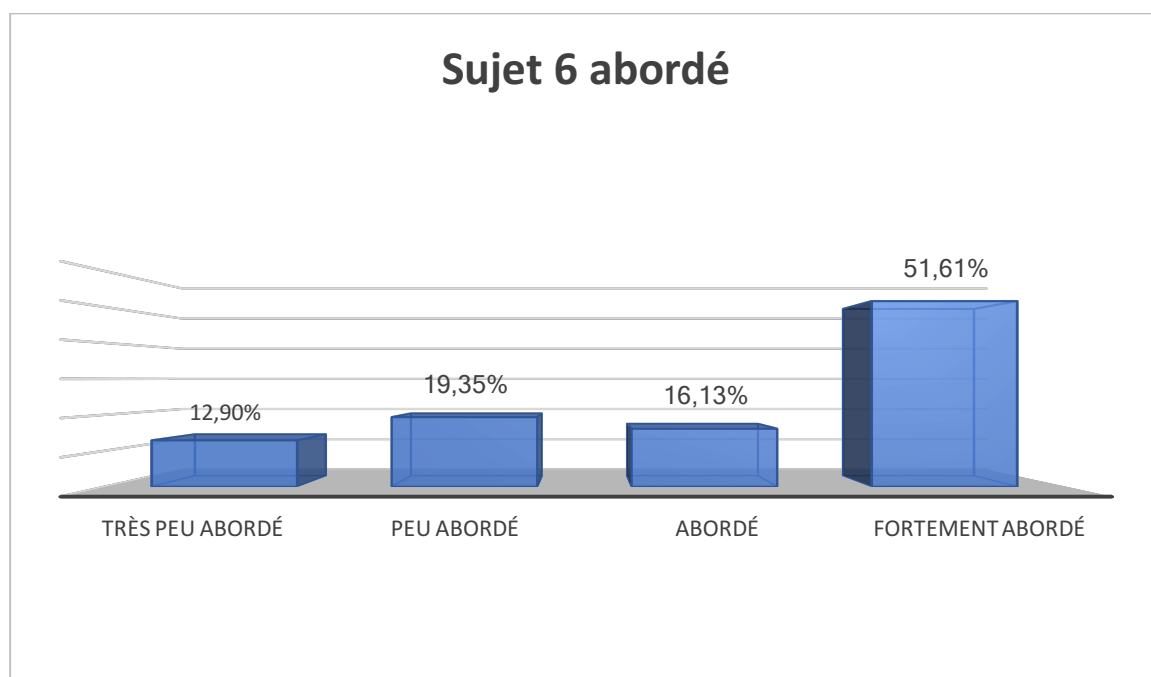


Figure 31 - Fréquence du sujet 6 abordé

➤ ⑦ « La nouvelle formulation coûte plus cher au patient »

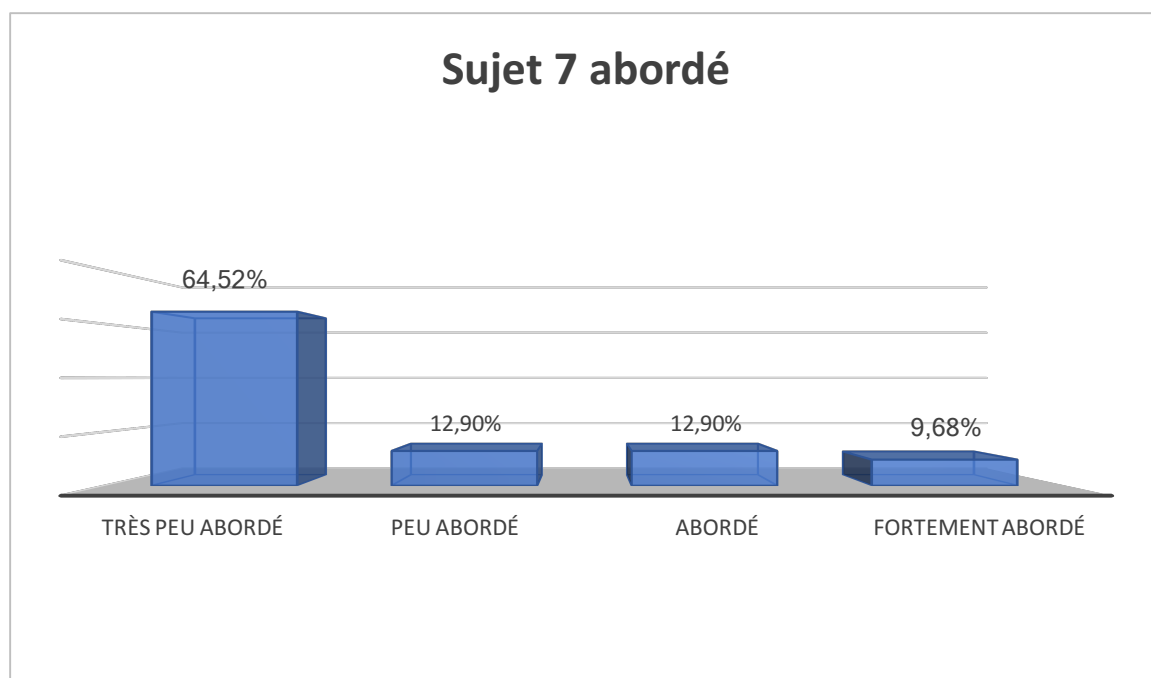


Figure 32 - Fréquence du sujet 7 abordé

➤ ⑧ « La nouvelle formulation ne concerne que le marché français »

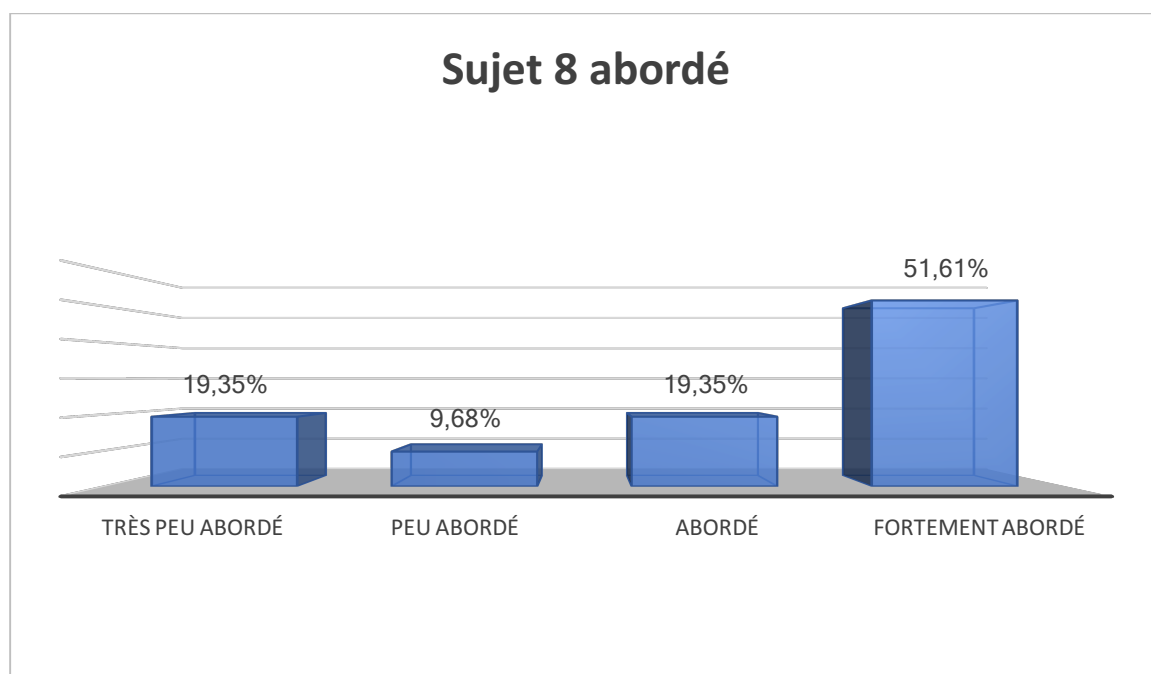


Figure 33 - Fréquence du sujet 8 abordé

- ⑨ « L'ancienne et la nouvelle formulation n'étaient en fait pas interchangeables »

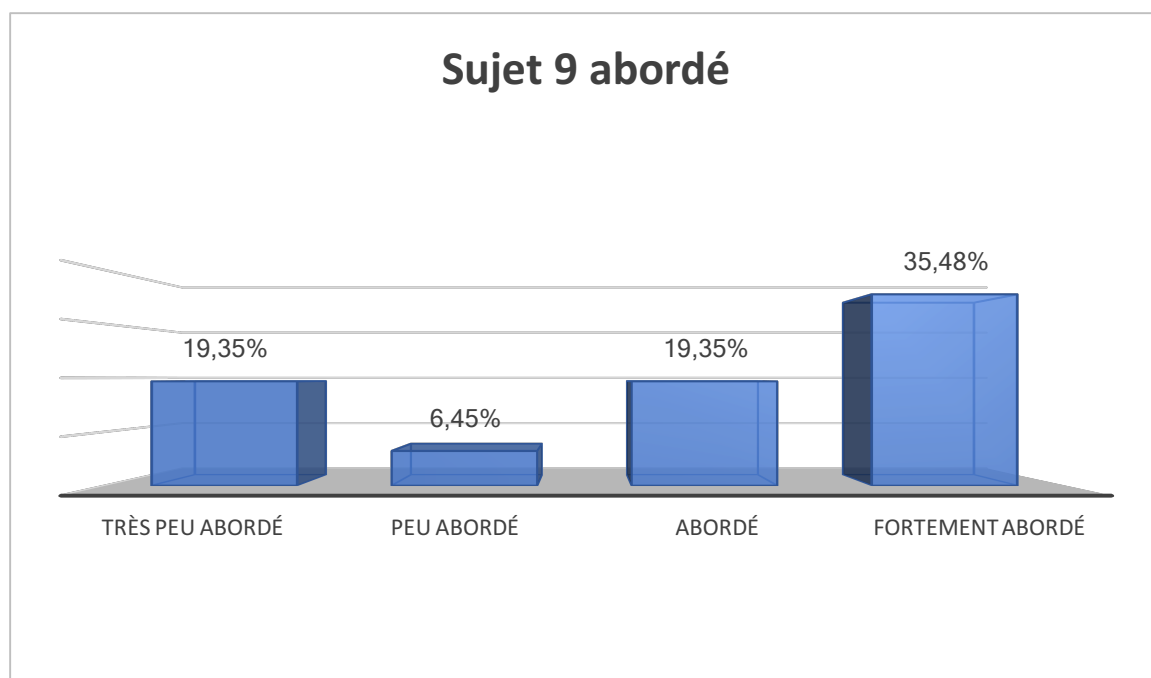


Figure 34 - Fréquence du sujet 9 abordé

- ⑩ « Il y a eu des décès imputables à la nouvelle formule du Levothyrox »

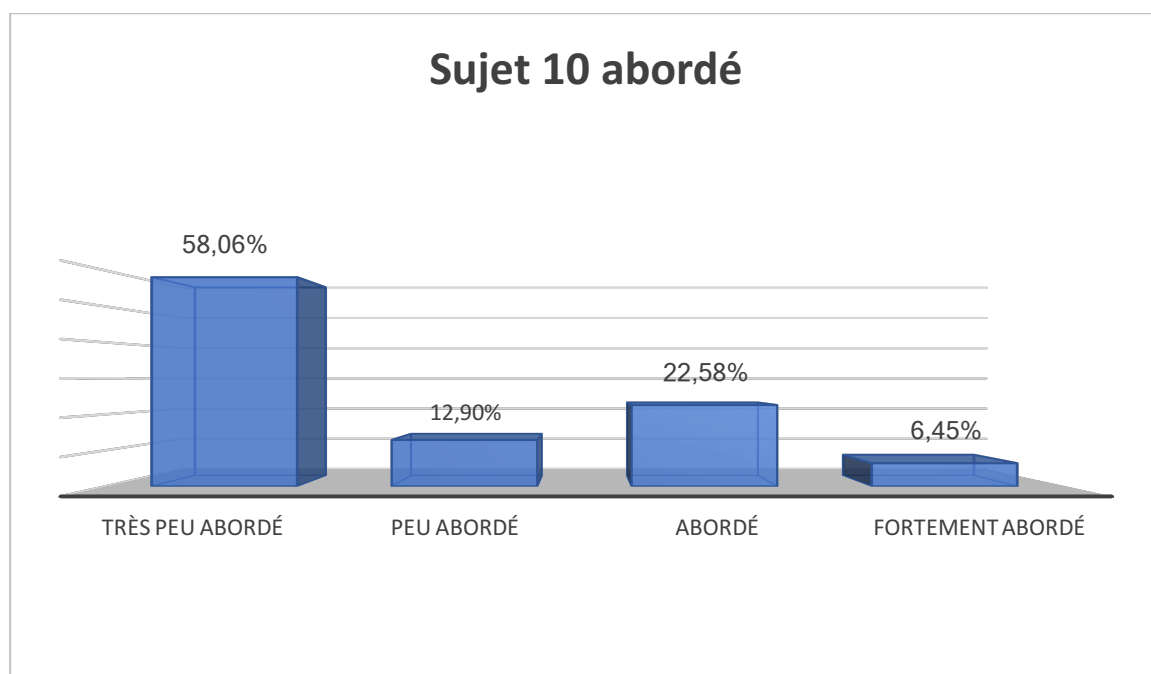


Figure 35 - Fréquence du sujet 10 abordé

➤ ⑪ « La production est effectuée en Chine »

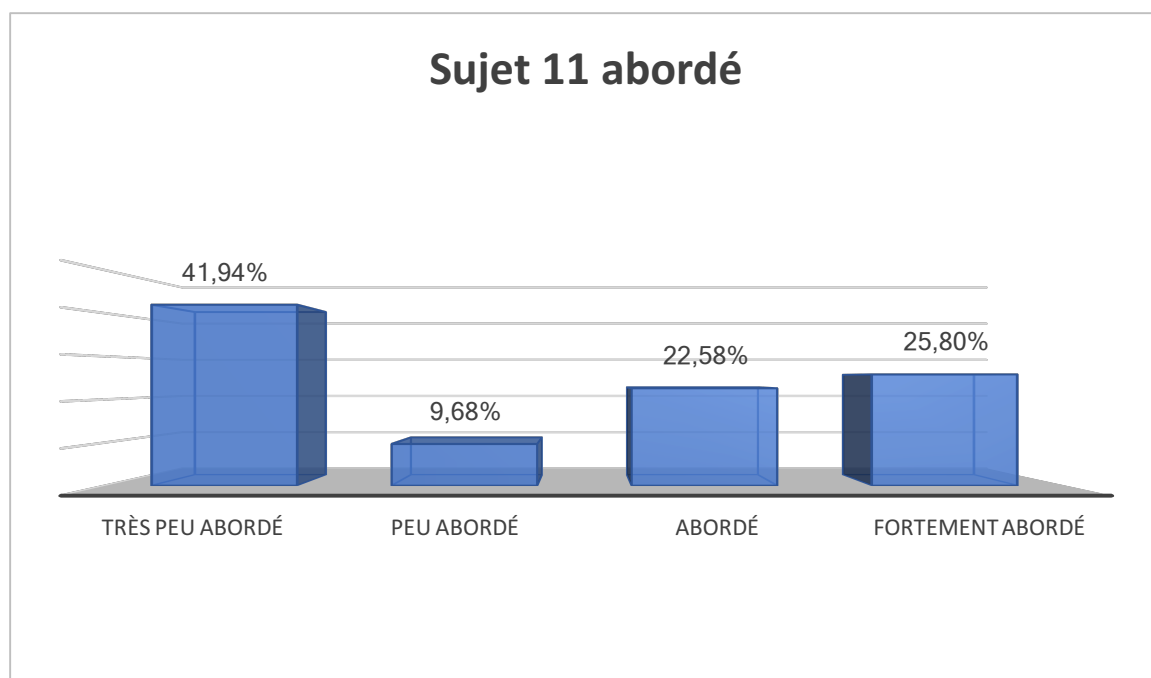


Figure 36 - Fréquence du sujet 11 abordé

➤ ⑫ « J'ai des effets indésirables inattendus, que faire? »

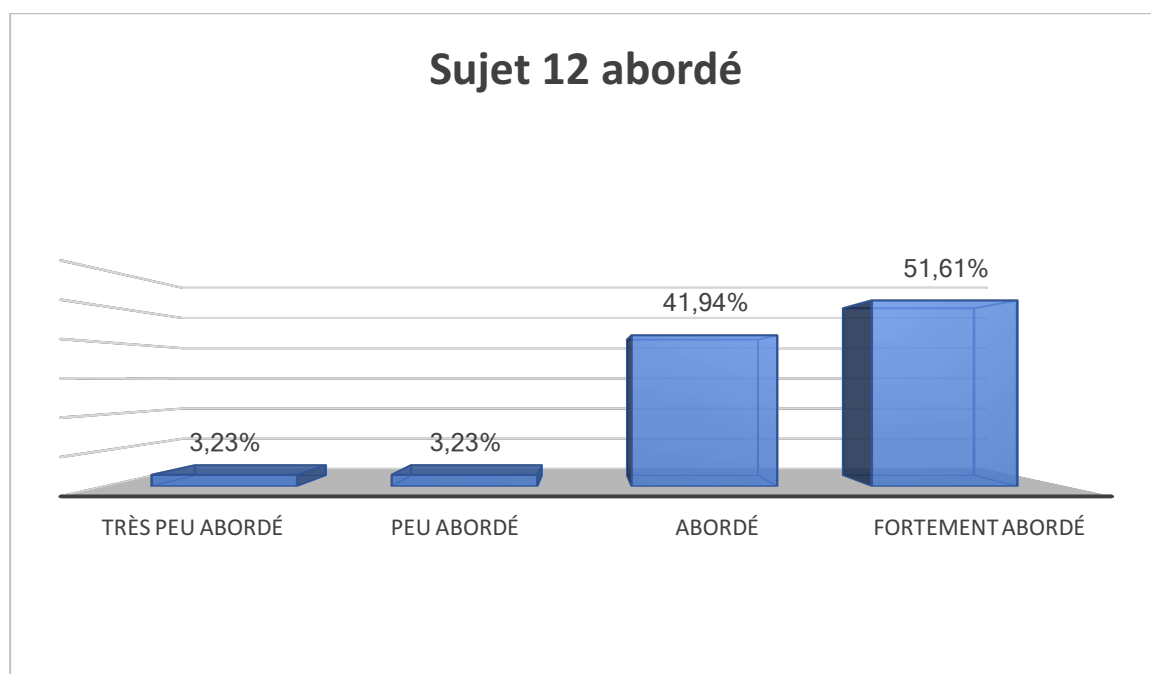


Figure 37 - Fréquence du sujet 12 abordé

Les sujets les plus abordés (sommes des items « abordé », « fortement abordé » et « très fortement abordé » est supérieure à 50%) sont les sujets suivants : 2, 3, 6, 8, 9 et 12.

Les sujets les plus abordés au comptoir	
②	Le mannitol est responsable des effets indésirables
③	La nouvelle et l'ancienne formulation ne sont pas bioéquivalentes
⑥	Les effets indésirables rapportés étaient non préalablement rencontrés pour des patients prétraités pour hypothyroïdie
⑧	La nouvelle formulation ne concerne que le marché français
⑨	L'ancienne et la nouvelle formulation n'étaient en fait pas interchangeables
⑫	J'ai des effets indésirables inattendus, que faire ?

Tableau 2 - Tableau récapitulatif des sujets les plus abordés

2.1.2.3 Avis, ressentis et rôle des pharmaciens

La question a été posée aux pharmaciens afin de savoir s'ils avaient été satisfaits par les informations fournies par Merck (d'un point de vue qualitatif), s'ils pensaient avoir aidé leurs patientes avec les réponses qu'ils leur ont apportés. Et la problématique de leur rôle dans cette affaire leur a également été posée ainsi que les actions qu'ils ont menées pour accompagner au mieux les patients impactés par cette affaire.

A la question : pensez-vous avoir convaincu avec les réponses que vous avez apportées ?

Une majorité d'entre eux (51,6%) pense avoir répondu de façon correcte aux interrogations des patients, 32,3% pensent avoir faiblement convaincu les patients et 12,9% disent avoir été très faiblement convaincant. Et pour finir seulement 1 personne répond fortement convaincant à cette question soit 3,2%.

La question de la quantité des informations dispensées par Merck et l'ANSM a également été abordée, 50% de ces pharmaciens ont estimé ces données suffisantes. Cependant 50% ont donc estimé qu'ils ont manqué d'information et qu'ils auraient souhaité les informations suivantes :

- Des informations provenant d'une autorité indépendante
- Des supports écrits contenant des informations à donner aux patients
- La raison du changement de formulation
- Être prévenu en amont afin d'être préparé au comptoir
- Une conduite à tenir clair en cas de survenue d'effets indésirables
- Plus de clarté dans les informations données qui ont été délaissées par certains pharmaciens parmi la masse d'information qu'ils reçoivent quotidiennement

Par contre concernant la qualité de l'information les avis sont un peu plus partagés :

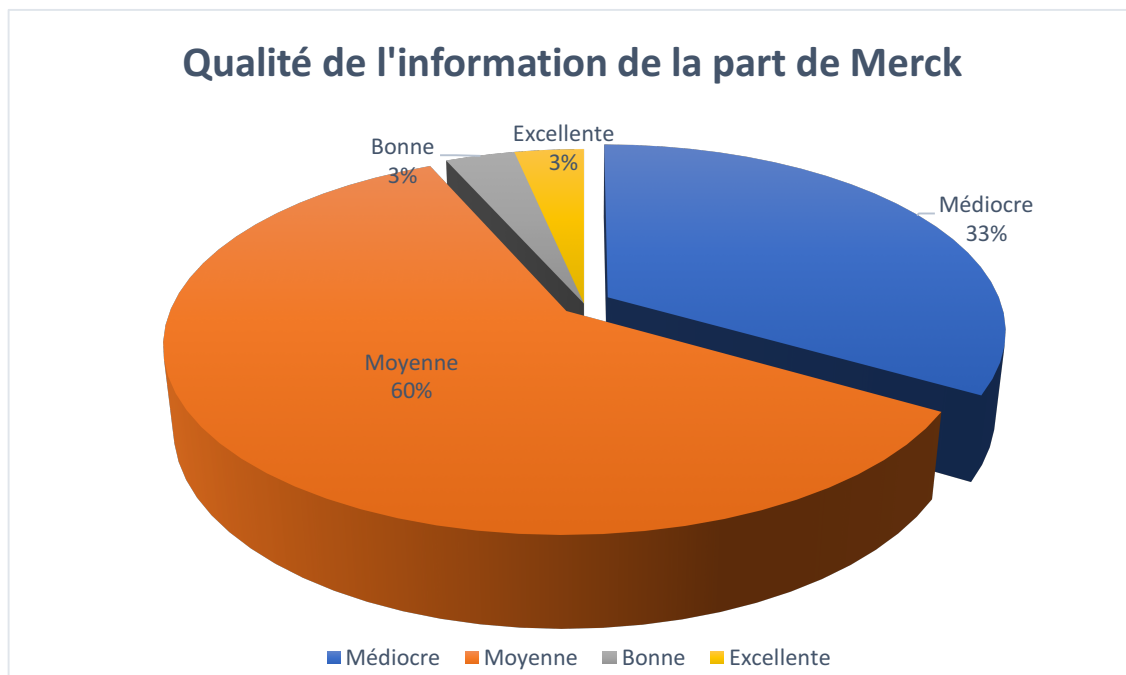


Figure 38 - Qualité de l'information de la part de Merck

L'accès à l'indication d'un traitement est un sujet sensible en pharmacie et il n'est jamais clairement énoncé au moment de la dispensation.

Cette problématique a donc été posée aux pharmaciens afin de savoir s'ils pensaient que l'accès à cette information serait utile. Selon 74,2% des participants il est utile d'avoir accès au diagnostic et donc à l'indication au moment de la délivrance du traitement ; inversement 25,8% d'entre eux ne trouvent pas cela nécessaire.

A la question : selon vous quel a été votre rôle dans cette affaire ? Voici ce qui a été répondu :

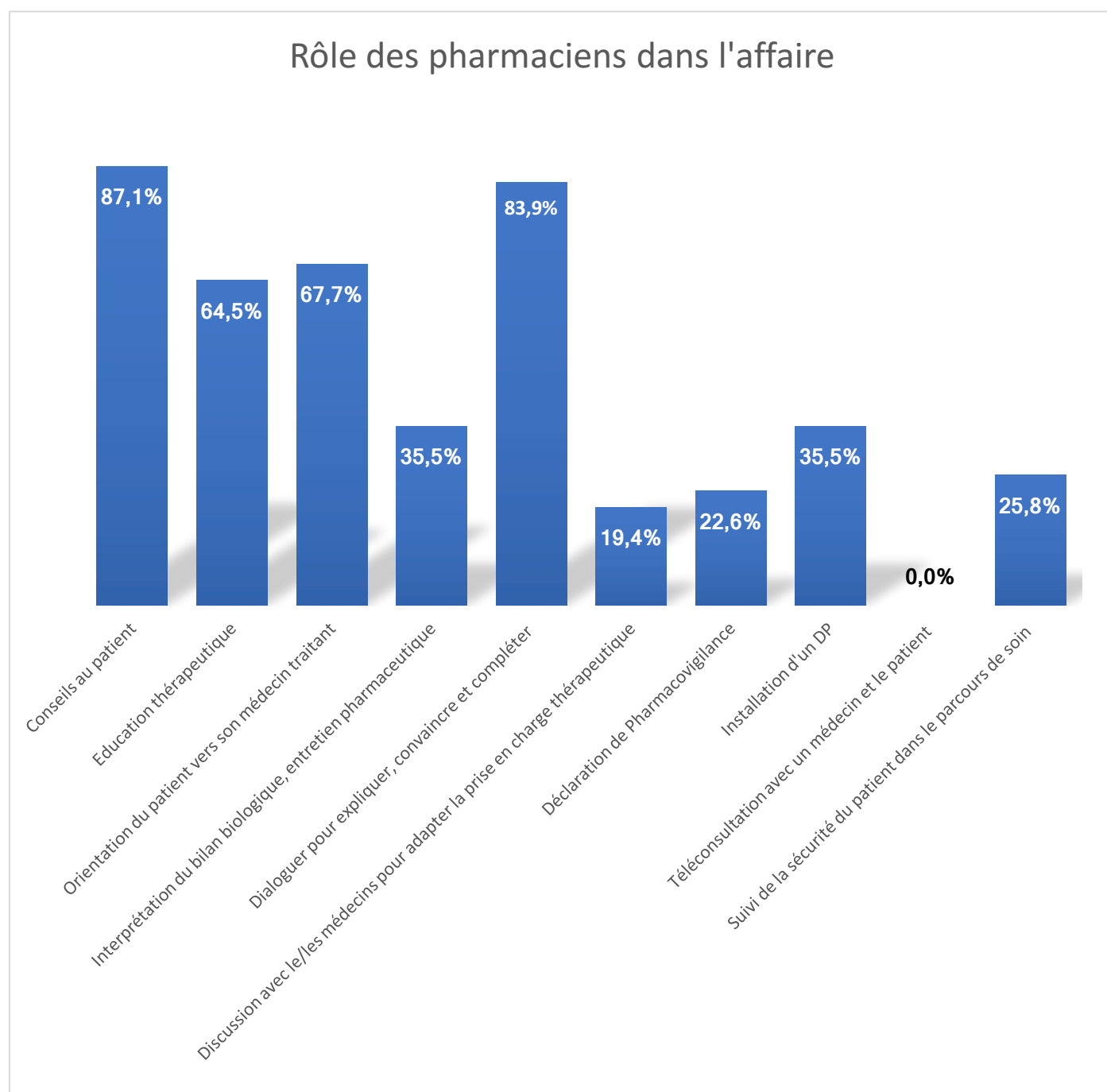


Figure 39 - Missions effectuées par les pharmaciens dans cette affaire

Les rôles les plus utilisés dans cette affaire ont été :

- Dialoguer pour expliquer, convaincre et compléter (83,9%)
- Conseils au patient (87,1%)
- Orientation du patient vers son médecin traitant (67,7%)
- Education thérapeutique (64,5%)

Les outils les moins utilisés dans la prise en charge des patients touchés par l'affaire ont été :

- Installation d'un Dossier Pharmaceutique (35,5%)
- Interprétation du bilan biologique, entretien pharmaceutique (35,5%)
- Suivi de la sécurité du patient dans le parcours de soin (25,8%)
- Déclaration de pharmacovigilance (22,6%)
- Discussion avec les médecins pour adapter la prise en charge thérapeutique (19,4%)
- Téléconsultation avec un médecin et le patient (0,0%)

2.1.2.4 Lien entre la connaissance des pharmaciens et le temps passé au comptoir ainsi que les actions menées

Suite à cela, un score de connaissance a été calculé à l'aide des questions concernant les impuretés et les excipients, le sujet médico-économique, les effets indésirables et les indications du Levothyrox. En effet parmi ces questions à choix multiples, il y avait des réponses fausses. Le score a été calculé de la façon suivante : 1 point pour une réponse juste, 0 pour une réponse juste non cochée et -1 pour une réponse fausse cochée. Ce qui permet d'obtenir 4 scores : 0, 1, 2 et 3 allant du plus bas niveau de connaissances au plus haut niveau.

Les questions prises en compte afin de calculer le score de connaissance :

- « Qu'avez-vous répondu quant aux excipients et aux impuretés ? »

Tableau 3 - Réponses concernant les excipients et les impuretés

Propositions	% de réponses
Le lactose a bien été enlevé pour les personnes étant intolérantes au lactose.	63,3%
Le mannitol et l'acide citrique ont remplacé le lactose afin d'augmenter la stabilité de la lévothyroxine.	83,3%
Le mannitol et l'acide citrique sont bien les responsables des effets indésirables.	6,7%
Le mannitol et l'acide citrique ne sont pas des excipients à effet notoire.	36,7%
Nous n'avons pas la preuve que le mannitol et l'acide citrique soient responsables des effets indésirables.	63,3%
Les excipients présents dans la nouvelle formulation n'ont pas changé la bioéquivalence du Levothyrox®, les formulations sont donc interchangeables.	30%
La dextrothyroxine est une impureté qui était également retrouvée dans l'ancienne formulation en faible quantité, tout comme dans la nouvelle.	13,3%

- « Qu'avez-vous répondu concernant la partie médico-économique ? »

Tableau 4 - Réponse concernant le sujet médico-économique

Propositions	% de réponses
L'ANSM a imposé à Merck ce changement de formulation car l'ancienne n'était pas assez stable	76,2%
Merck a voulu faire un test grandeur nature sur les patients français uniquement pour sa nouvelle formulation	4,8%
Le prix est le même que l'ancienne formulation	23,8%
Merck a répondu à une norme européenne visant à augmenter la stabilité de la molécule, il n'y a donc pas qu'en France que nous allons retrouver cette nouvelle formulation mais bien dans toute l'Europe	76,2%
La production de l'ancienne formulation est entièrement européenne tout comme la nouvelle	23,8%
L'ancienne formulation était produite en Europe, mais la nouvelle est bien réalisée en Chine	4,8%

- « Qu'avez-vous répondu quant aux effets indésirables ? »

Tableau 5 - Réponses concernant les effets indésirables

Propositions	% de réponses
Pas de panique, c'est normal il faut attendre 6 semaines de traitement avant de faire un nouveau dosage de TSH	76,7%
Vite, il faut prendre rendez-vous avec votre médecin ou endocrinologue afin de lui rapporter vos soucis et de faire un dosage de TSH le plus rapidement possible	20%
Oui il y a eu des décès suite à ce changement de formulation	0%
Non aucuns décès suite à ce changement de formulation	26,7%
Les effets indésirables sont tous connus et sont les symptômes classiques d'un patient en hypothyroïdie non équilibré par son traitement	63,3%

- « Selon vous, quels sont les indications du Levothyrox ? »

Tableau 6 - Réponses concernant les indications du Levothyrox

Propositions	% de réponses
Freinage d'un goitre	38,7%
Cancer de la thyroïde	16,1%
Maladie d'Hashimoto	32,3%
Hypothyroïdie subclinique	74,2%
Insuffisance thyroïdienne primaire	77,4%
Insuffisance thyroïdienne centrale ou secondaire	77,4%
Hypothyroïdies congénitales du nouveau-né	19,4%
Thyrotoxicose	3,2%

Résultats du score :

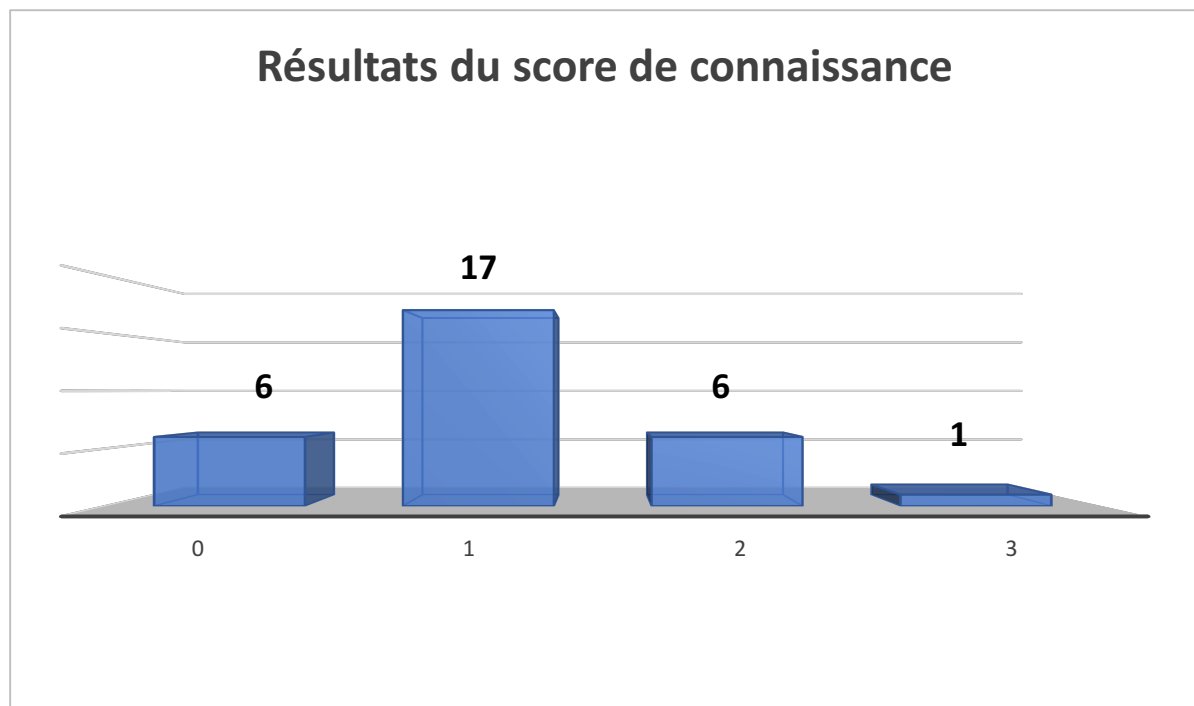


Figure 40 - Résultat du score de connaissance

6 pharmaciens ont obtenu le score de 0, 17 le score de 1, 6 le score 2 et seulement une personne a obtenu un score de 3.

Nous avons croisé le temps passé au comptoir avec le patient et le score de connaissance. Un test de Fisher a été réalisé, les effectifs étant inférieurs à 30.

Voici les résultats :

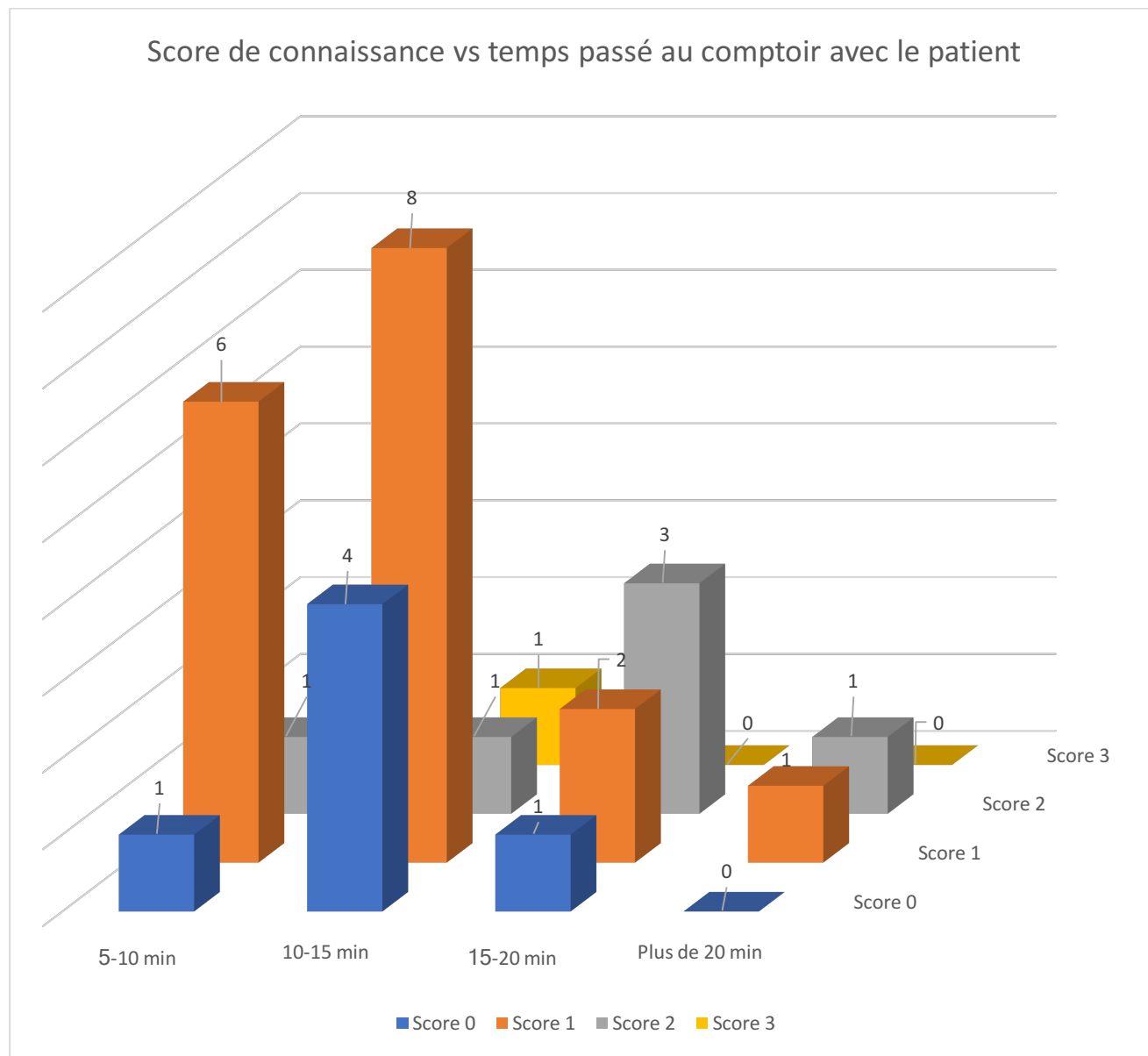


Figure 41 - Score de connaissance vs temps passé au comptoir

Nous avons observé que parmi les 6 pharmaciens ayant obtenu un score de zéro :

- 16,6% d'entre eux passent entre 5 et 10 min avec le patient

- 66,8% entre 10 et 15 min
- 16,6% entre 15 et 20 min

Parmi les 17 répondants ayant obtenu le score 1 :

- 35,3% : 5-10 min
- 47% passent 10-15 min
- 11,8% : 15-20 min
- 5,9% passent plus de 20 min

Parmi les 6 ayant eu le score 2 :

- 16,6% : 5-10 min
- 16,6% : 10-15 min
- 50% : 15-20 min
- 16,6% : plus de 20 min

Le seul pharmacien avec le score 3 a passé entre 10 et 15 min avec le patient.

2.1.3 Discussion

Cette étude a permis d'obtenir le ressenti des pharmaciens sur cette affaire, sur les informations qu'ils ont reçues, d'effectuer une évaluation de leurs connaissances et de voir comment ils ont pu agir afin de gérer cette crise. Cependant, les paramètres étudiés ne sont pas exhaustifs et la pertinence de l'étude doit être évaluée.

2.1.3.1 Discussion de la méthode

Il s'agit de discuter des limites de la méthode et en particulier des différents biais présents, notamment le fait que ce soit une étude rétrospective sur des faits datant de l'année 2017.

2.1.3.1.1 Biais de mémoire

Le questionnaire a été envoyé majoritairement aux pharmaciens de Nouvelle Aquitaine *via* l'URPS de Nouvelle Aquitaine à la fin de l'année 2019.

Or, les faits se sont déroulés durant l'année 2017, le changement de formule a été fait en mars et la médiatisation durant l'été 2017. Par conséquent, il se peut que certains pharmaciens ne se souvenaient pas exactement de certaines informations qui leur été demandées.

Pour pallier à ce biais de mémoire, une partie des questions posées faisaient appel aux connaissances en pharmacie clinique afin de pouvoir évaluer la qualité de leurs réponses aux patients.

2.1.3.1.2 Biais de sélection

Le questionnaire a été envoyé à toutes les pharmacies de Nouvelle Aquitaine et nous n'avons eu seulement 31 réponses parmi les 2099 officines présentes dans la région (42). Parmi ces officines on compte 2908 pharmaciens titulaires inscrits à l'ordre des Pharmaciens ainsi que 2583 pharmaciens adjoints ce qui fait au total 5491 pharmaciens sur toute la région Nouvelle Aquitaine (43). Cela représente un taux de réponse de 0,56%, ce qui est extrêmement faible.

La non-participation à l'étude peut être expliquée par différents facteurs : manque de temps pour répondre, les personnes n'étaient pas intéressées par le sujet ou encore l'affaire datant de 2017 certains n'ont peut-être pas voulu s'impliquer dans la réponse du questionnaire considérant que le sujet est clos.

De plus on peut également supposer que les pharmaciens ayant répondu ont une plus forte proportion de patients sous lévothyroxine et sont peut-être plus à l'aise avec le sujet par rapport à une personne qui aurait décidé de ne pas répondre.

2.1.3.1.3 Taux de non réponse

Comme vu précédemment, le taux de réponse est très bas, celui de non réponse est donc extrêmement élevé. Cela peut être apparenté à un biais d'information.

En effet, nous pouvons supposer que l'épidémie due au SARS-Cov2 a relayé au second plan d'autres problèmes existants dans le milieu de la santé. Ce sujet a pu être occulté laissant penser que le débat est clos. Une crise sanitaire semble donc pouvoir en chasser une autre...

2.1.3.2 Discussion des résultats

Il s'agit de discuter des principaux résultats de l'étude et de faire le lien avec la littérature quand cela est possible.

2.1.3.2.1 Population de patients

Le premier point intéressant à noter est le fait que 100% des pharmaciens répondants indiquent qu'ils ont eu affaire majoritairement à des femmes. Or, d'après plusieurs études, on remarque que les personnes de sexe féminin sont majoritairement touchées par des troubles de la thyroïde, notamment l'hypothyroïdie. En effet, d'après une étude réalisée en 2018, les femmes représentent 85% de la population traitée par Levothyrox® (44).

2.1.3.2.2 Informations de la part de Merck et les thématiques aux comptoirs

Les pharmaciens répondants estiment majoritairement (51,6%) avoir correctement répondu aux interrogations des patients mais cela paraît contradictoire avec le fait que 60% d'entre eux estiment avoir eu une information de qualité moyenne et 33% des renseignements de médiocre qualité de la part du laboratoire Merck.

En effet, il est compréhensible que la qualité de l'information reçue pose problème : lors du changement de formule les rares instructions de la part de Merck (via une lettre de l'ANSM) portaient sur le changement de code CIP, de couleur des boîtes ainsi que de maigres renseignements sur les conduites à tenir pour certaines populations de patient particulières. (45)

De plus, ce n'est que le 7 mai 2019 donc quasiment 2 ans plus tard que le laboratoire en question envoie un document aux professionnels de santé intitulé : « Levothyrox® Vrai ? Faux ? Merck répond » (46). La majorité des thèmes les plus abordés aux comptoirs (voir figure 22) sont repris et détaillés dans ce document. Cependant, la question de la conduite à tenir pour un patient ne tolérant pas le médicament n'est pas évoquée dans ce polycopié, ce qui peut expliquer le mécontentement des pharmaciens.

Le sujet le plus abordé au comptoir est : « J'ai des effets indésirables, que faire ? » ; Merck rappelle avoir indiqué une conduite à tenir pour une population appelée « à risque » lors du premier communiqué du 2 mars 2017, mais pas pour les patients ne présentant pas de risques. Hormis ce point-là, dans son document informatif, Merck répond à toutes les grandes thématiques abordées au comptoir par les patients, seul problème : Ce document est-il arrivé trop tard ??

En effet, avoir des éléments de réponses plus tôt dans la chronologie de cette crise, aurait pu permettre aux pharmaciens de mieux accompagner leurs patients et d'augmenter la sécurité de ces derniers dans le parcours de soin.

Comme appris plus tard il aurait fallu conseiller à tous les patients présentant des effets inhabituels d'attendre 4 à 6 semaines avant de faire un bilan thyroïdien et ce afin de pouvoir ajuster le dosage du Levothyrox®. Cela peut être lié avec le fait que seulement 1 personne sur 31 estime avoir fortement convaincu les patients avec les réponses qu'elle a pu apporter.

Malgré cela, 51,26% des pharmaciens pensent avoir répondu correctement aux interrogations des patients sous Levothyrox®.

2.1.3.2.3 Les pharmaciens et le temps passé au comptoir

Majoritairement, les répondants indiquent avoir passés entre 10 et 15 minutes par patient au comptoir afin de leur expliquer les problématiques de cette crise.

Ce chiffre paraît assez important sachant qu'en moyenne un pharmacien passe 8 minutes avec un patient afin de délivrer une ordonnance (47).

Ce qui sous-entend qu'ils ont pris davantage de temps pour prendre en charge au mieux leurs patients ayant des doutes, des questions ou des effets indésirables dues à ce traitement.

Dans un second temps, nous avons établi un score de connaissance que nous avons croisé avec le temps qu'a passé le pharmacien avec un patient sous Levothyrox®. Il ressort qu'un pharmacien ayant de meilleures connaissances sur le sujet passe plus de temps avec le patient. En effet, la différence n'est pas significative entre les scores 0 et 1 car les pharmaciens ayant obtenu un score de 0 passent en moyenne 12,5 minutes avec le patient, ceux ayant eu un score de 1 passent en moyenne 11,6 minutes au comptoir. Par contre pour ceux ayant obtenu le score de 2, la durée moyenne de l'entretien est 15,5 minutes par patient sous Levothyrox® lors de cette crise. Une seule personne ayant obtenu le score de 3, nous considérons que ce résultat n'est pas significatif. Il y a bien une corrélation entre la connaissance du pharmacien en pharmacie clinique sur l'hypothyroïdie ainsi que sur l'affaire en elle-même et le temps passé avec chaque patient présentant une ordonnance de Levothyrox®.

Une étude plus approfondie auprès des patients sur la qualité des conseils délivrés et des réponses apportées par le pharmacien permettrait de mettre d'autant plus en avant l'importance de la pharmacie clinique lors de la délivrance d'une ordonnance de Levothyrox®, et de manière générale sur toutes les ordonnances comprenant d'autres médicaments.

2.1.3.2.4 L'action des pharmaciens pendant cette crise

Afin d'accompagner au mieux le patient à traverser cette crise d'ordre sanitaire, le pharmacien d'officine a dû non seulement répondre aux interrogations des patients mais a également dû pouvoir les aiguiller du mieux possible pour leur santé. Le pharmacien est un acteur de santé publique qui se retrouve en première ligne face au patient en cas de crise sanitaire.

L'exemple parfait est celui de la crise du coronavirus que nous vivons actuellement : les patients arrivent à la pharmacie avec des bribes d'informations entendues dans les médias, le rôle du pharmacien est alors primordial car il peut ainsi dispenser au patient des informations vraies et pertinentes ainsi que démêler le vrai du faux lorsque c'est nécessaire.

D'après l'étude réalisée, les principales actions menées par les pharmaciens ont été le « Conseil au patient » (réalisé par 87,1% des répondants) ainsi que « La discussion afin d'expliquer, convaincre... » (plébiscité à 83,9% par les pharmaciens répondants). Puis l'on peut retrouver : « L'orientation vers le médecin traitant » (menée par 67,7%) et « L'éducation thérapeutique » (réalisée par 64,5%).

Lorsque l'on observe les possibilités pour les pharmaciens dans la gestion de la crise, nous pouvons retrouver évidemment le conseil et le dialogue qui sont deux exercices indispensables dans le métier de pharmacien d'officine.

Dans un deuxième temps, au vu des recommandations de la part de Merck, l'orientation du patient vers son médecin peut être recommandée. Pour les patients ressentant des troubles thyroïdiens, l'orientation vers le médecin traitant était inévitable afin d'avoir un nouveau dosage de la TSH pour réajuster le dosage du médicament si nécessaire, pas nécessairement immédiatement après le changement de formulation mais quelques semaines après

L'éducation thérapeutique des patients vise à maintenir ou acquérir des compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique, d'après l'OMS (48). C'est donc un point essentiel sur lequel le pharmacien d'officine se doit d'insister lors de crise comme celle du Levothyrox®. Même si c'est un médicament relativement « facile » à prendre, une éducation thérapeutique peut-être mise en place afin d'expliquer les dosages de TSH, les signaux d'hypo ou d'hyperthyroïdie pour que le patient puisse savoir s'il est équilibré ou non. Il aurait pu être intéressant d'essayer de savoir sous quelle forme ils ont développé l'éducation thérapeutique avec ces patients : sous formes d'entretiens individuels ou collectifs, en organisant des activités avec les patients comme des jeux éducatifs ou autre.

Ensuite les missions les moins réalisées ont été :

- L'installation d'un dossier pharmaceutique (35,5%), qui aurait pu être utile afin de suivre l'évolution du dosage en lévothyroxine ou de changement de spécialité. D'autant plus si le patient se rend dans plusieurs pharmacies différentes.
- L'interprétation du bilan biologique en présence du patient (35,5%), cela aurait permis d'expliquer au patient le fonctionnement des hormones thyroïdiennes et donc de la TSH afin qu'il puisse par la suite lire son bilan biologique.
- La déclaration de pharmacovigilance (22,6%) : c'est une obligation pour les médecins, sages-femmes, chirurgiens-dentistes et pharmaciens de déclarer tout effet indésirable suspecté par un médicament au centre de pharmacovigilance dont ils dépendent (49). Il faudrait chercher à comprendre pourquoi si peu ont déclaré ces effets notoires : pensaient-ils qu'ils n'étaient pas vraiment en relation avec le médicament ? Les patients les avaient peut-être déjà déclarés eux même ? Ou bien était-ce par manque de temps ?
- La discussion avec le ou les médecins afin d'adapter la prise en charge thérapeutique (19,4%).
- La téléconsultation avec un médecin n'a été réalisée par aucun pharmacien ayant répondu à l'étude. Cet outil aurait pu être utile pour un patient à risque (une femme enceinte par exemple) afin d'avoir une première prise en charge la plus rapide possible.
- Le suivi des patients dans le parcours de soin afin d'augmenter leur sécurité (25,8%). C'est un rôle crucial du pharmacien, le suivi du patient et la relation entre la ville et l'hôpital.

3 Conclusion

La crise du Levothyrox® a eu un fort retentissement sur le monde du médicament et par extension sur le pharmacien d'officine pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, de par le fait que le Levothyrox® soit un médicament à marge thérapeutique étroite, ce changement de formulation a entraîné des dérèglements thyroïdiens chez des patients qui étaient très bien équilibrés depuis de nombreuses années.

Ensuite, nous avons observé un réel manque de communication et d'information de la part du laboratoire. Alors, peut-être ces déséquilibres thyroïdiens étaient inattendus pour Merck, vu que les essais ont été réalisés sur une population non représentative de celle prenant le traitement, mais ils n'ont pas suffisamment communiqué sur les raisons, les risques et les conduites à tenir en cas d'effets secondaires dus à ce médicament ou à des troubles de la TSH. Ils n'ont expliqué que bien plus tard, les raisons de ce changement et les mesures à prendre afin d'accompagner les patients présentant un déséquilibre.

Un autre problème s'est vu soulevé : c'est la question de la sécurité du patient dans le parcours de soin. Un bon nombre de patient se sont retrouvés dépourvus de solution face à une situation tendue pour eux, sans savoir vers qui se tourner. Devaient-ils aller voir leur médecin généraliste ? Spécialiste ? Ou encore leur pharmacien quand ils pouvaient penser qu'il s'agissait des effets secondaires qui étaient dus au médicament ?

Afin d'améliorer ce suivi pour le patient il est nécessaire d'une part d'améliorer la coordination entre la ville et l'hôpital et d'affiner certaines connaissances en pharmacie clinique pour les pharmaciens. En effet, tous les médicaments nécessitent une bonne connaissance mais d'autant plus ceux ayant une marge thérapeutique étroite. Les patients traités par lévothyroxine ont un bon suivi médical et doivent faire des analyses sanguines régulières avant d'être équilibrés. D'où l'importance de les rassurer ou compléter le suivi ainsi que de répondre aux interrogations des patients.

Pour finir, l'affaire a été ultra médiatisée, le pharmacien d'officine se confronte quotidiennement à l'information relayée par les médias et d'autant plus lors de cette crise. Il a fallu qu'il gère l'afflux de patients se présentant avec des symptômes mais également ceux ne présentant aucun déséquilibre thyroïdien mais ayant une multitude de questions. On peut faire un parallèle avec la crise que du SARS-Cov2 que nous vivons actuellement au niveau médiatisation et information. On observe bien qu'une crise sanitaire peut en

masquer une autre, le temps nous permettra de savoir quelles ont été les crises « cachées » par ce virus.

1. Le regard de l'histoire des sciences sur la glande thyroïde (1800-1960).
Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/74995>
2. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. Epidemiology and Prevention of Clinical and Subclinical Hypothyroidism
Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/105072502761016458>
3. Rapport_pertinence_hypothyroidie_vf.pdf
Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/rapport_pertinence_hypothyroidie_vf.pdf
4. Laccourreye O, Werner A. Une histoire de la thyroïde et de ses éponymes. J Chir (Paris). 1 mai 2007;144(3):256-60.
5. histthyrotxt.pdf
Disponible sur:
http://www.chups.jussieu.fr/polys/histoire_medecine/histoiredelathyroide/histthyrotxt.pdf
6. Thyroid Physiology
Disponible sur: <https://medschool.co/tests/tft/thyroid-physiology>
7. Netgen. Les thyroïdites : une approche pour le médecin praticien [Internet]. Revue Médicale Suisse.
Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-6/30142>
8. FMPMC-PS - Endocrinologie - Niveau DCEM1 - Examen National Classant
Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.6.html>
9. HypothyroidieCongenitale-FRfrPub760.pdf [Internet].
Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/HypothyroidieCongenitale-FRfrPub760.pdf>
10. Cours endocrinologie
Disponible sur:
<http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item248/site/html/cours.pdf>
11. Les symptômes et les complications de l'hypothyroïdie - EurekaSanté par VIDAL
Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/hypothyroidie.html>
12. Les symptômes et les complications de l'hyperthyroïdie - EurekaSanté par VIDAL
Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/hyperthyroidie.html>
13. PubChem. Levothyroxine
Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5819>
14. PubChem. Hazardous Substances Data Bank (HSDB) : 3108 [Internet].
Disponible sur: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/3108#section=Absorption-Distribution-and-Excretion-\(Complete\)](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/3108#section=Absorption-Distribution-and-Excretion-(Complete))
15. Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, Rešić A, Bakula M, Liberati-Čizmek A-M, et al. Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. Clin Ther. 1 févr 2017;39(2):378-403.
16. VIDAL - LEVOTHYROX 100 µg cp séc - Pharmacocinétique

Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/levothyrox-10078-pharmacocinetique.htm>

17. Résumé des caractéristiques du produit - LEVOTHYROX 200 microgrammes, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments

Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65315798&typedoc=R>

18. Résumé des caractéristiques du produit - CYNOMEL 0,025 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments

Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67353712&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>

19. Gless K-H, Oster P, Hüfner M. Influence of D-Thyroxine on Plasma Thyroid Hormone Levels and TSH Secretion. *Horm Metab Res.* 1977;9(1):69-73.

20. Gugler R. Clinical Pharmacokinetics of Hypolipidaemic Drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1 déc 1978;3(6):425-39.

21. Knodel LC, Talbert RL. Adverse Effects of Hypolipidaemic Drugs. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 1 févr 1987;2(1):10-32.

22. Résumé des caractéristiques du produit - L-THYROXIN HENNING 25 microgrammes, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments

Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67597054&typedoc=R>

23. Résumé des caractéristiques du produit - TCAPS 88 microgrammes, capsule molle - Base de données publique des médicaments

Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60441558&typedoc=R>

24. date AMM t caps

Disponible sur:

https://www.google.com/search?q=date+AMM+t+caps&rlz=1C5CHFA_enFR834FR834&oq=date+AMM+t+caps&aqs=chrome..69i57j33i160.4365j1j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8

25. Résumé des caractéristiques du produit - THYROFIX 100 microgrammes, comprimé - Base de données publique des médicaments

Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64635603&typedoc=R#RcpListeExcipients>

26. Trimboli P, Scappaticcio L, De Bellis A, Maiorino MI, Knappe L, Esposito K, et al. Different Formulations of Levothyroxine for Treating Hypothyroidism: A Real-Life Study
Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2020/4524759/>

27. Résumé des caractéristiques du produit - TSOLUDOSE 125 microgrammes, solution buvable en récipient unidose - Base de données publique des médicaments

Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62146161&typedoc=R#HautDePag>

e

28. Résumé des caractéristiques du produit - EUTHYRAL 100 microgrammes/20 microgrammes, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments
Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69081937&typedoc=R#HautDePage>
29. Résumé des caractéristiques du produit - L-THYROXINE SERB 150 microgrammes/ml, solution buvable en gouttes - Base de données publique des médicaments
Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65532702&typedoc=R#RcpListeExcipients>
30. Rapport enquête Levothyrox ANSM
Disponible sur:
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4e4d2a70e5dddfb150fe87360d6b13dd.pdf
31. Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. *Int J Pharm.* 2 oct 2003;264(1):35-43.
32. Contrôles de la Nouvelle Formule de LEVOTHYROX Commercialisée à partir de mars 2017
Disponible sur:
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2559fd4eaf95312f9e1ab9e9c1435df1.pdf
33. MERCK. Lettre aux professionnels de santé.
Disponible sur: [www.ansm.sante.fr › file › DHPC-levothyrox-170302](http://www.ansm.sante.fr/file/DHPC-levothyrox-170302)
34. ANSM. Enquête officielle sur les spécialités à base de Lévothyroxine
Disponible sur:
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/81dd73f89ff4e269bb7866b87eb7fc9d.pdf
35. Bioéquivalence des médicaments génériques [Internet]. AFMPS. 2016 [cité 14 déc 2020]. Disponible sur: https://www.afmps.be/fr/items-HOME/Generiques/Securite_efficacite_bioequivalence
36. 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.* 1 févr 2017;33(2):169-74.
37. Dupagne D. Nouveau LEVOTHYROX : vraiment bioéquivalent ?
Disponible sur: <https://www.atoute.org/n/article359.html>
38. Dupagne D. Crise du LEVOTHYROX - Acte II
Disponible sur: <https://www.atoute.org/n/article362.html>
39. Rowe RC, Sheskey P, Quinn M. Handbook of Pharmaceutical excipients
Libros Digitales - Pharmaceutical Press; 2009
Disponible sur: <http://repositorio.ub.edu.ar/handle/123456789/5143>

40. Excipients_a_effet_notoire.pdf
Disponible sur: https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/excipients_a_effet_notoire.pdf
41. ANSM. Analyse Tox Acide citrique et mannitol.
42. Données régionales - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet].
Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Secteurs-d-activite/Officine/Cartes-regionales-Officine2/Donnees-regionales>
43. Démographie pharmacie année 2017
Disponible sur:
<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/342088/1682896/version/1/file/43585+-+LA+DEMOGRAPHIE+2017+%28brochures+regionales%29-Nouvelle+Aquitaine-V1.pdf>
44. cp__dgs_levothyrox_2_mai_2018.pdf
Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cp__dgs_levothyrox_2_mai_2018.pdf
45. Lettre de l'ANSM du 2 mars 2017
Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Levothyrox-R-levothyroxine-comprimés-secables-nouvelle-formule-suivi-des-patients-a-risque-pendant-la-periode-de-transition-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
46. Merck-levothyrox-vrai-faux.pdf
Disponible sur: <https://lesjours.fr/ressources/document/merck-levothyrox-vrai-faux/merck-levothyrox-vrai-faux.pdf>
47. d'Argenlieu G. Fluidifiez le passage au comptoir en pharmacie [Internet]. Timeskipper. 2020 [cité 21 mars 2021]. Disponible sur:
<https://www.timeskipper.fr/pharmacie-ameliorer-passage-caisse/>
48. Education thérapeutique, définition, finalités, recommandations
Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf
49. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. La déclaration des effets indésirables
Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021
Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-declaration-des-effets-indesirables>

Table des figures :

Figure 1-Dessin d'une personne goitreuse par De Vinci (5)	14
Figure 2-Dessin de thyroïde par De Vinci (5)	14
Figure 3-Schéma anatomique de la thyroïde (5)	15
Figure 4 - Rétrocontrôle négatif des hormones T3 et T4 (6)	16
Figure 4-Photographie d'Haraku Hashimoto (5)	18
Figure 5-Représentation d'une molécule d'amiodarone	18
Figure 6-Représentation d'une molécule de lévothyroxine	23
Figure 7-Représentation d'une molécule de lévothyroxine sodique	24
Figure 8 - Photo d'une boîte de Levothyrox NF.....	29
Figure 9 - Photo d'une boîte de L-thyroxin Henning	30
Figure 10 - Photo d'une boîte d'Euthyrox	30
Figure 11 - Photo de boîtes de Tcaps	31
Figure 12 - Photo de Thyrofix	32
Figure 13 - Photo d'une boîte de Tsoludose.....	33
Figure 14 - Photo d'une boîte d'Euthyral	33
Figure 15 - Photo d'une boîte de L-Thyroxine Serb en goutte	34
Figure 16 - Photo d'une boîte de L-Thyroxine Serb sous forme injectable	35
Figure 18-Effets des diluents sur la stabilité de comprimé de lévothyroxine à 40°C et 75% d'humidité pendant 6 mois (30)	37
Figure 19-Effet du pH sur la stabilité de comprimés de lévothyroxine conservés 6 mois à 40°C et 75% d'humidité (30)	38
Figure 19-Evolution dans le temps de la moyenne des concentrations sanguine du Levothyrox après administration d'une dose unique de 600 mcg (36)	42
Figure 20-Résultats des études de proportionalité (35).....	43
Figure 21-Profil des patients inclus dans l'études (35).....	44
Figure 22-Profil plasmatique "dans la moyenne" des patients inclus (37).....	45
Figure 24 - Temps d'exercice des pharmaciens répondants	52
Figure 25 - Temps moyen passé au comptoir par patient.....	53
Figure 26 - Fréquence du sujet 1 abordé	54
Figure 27 - Fréquence du sujet 2 abordé	54
Figure 28 - Fréquence du sujet 3 abordé	55
Figure 29 - Fréquence du sujet 4 abordé	55
Figure 30 - Fréquence du sujet 5 abordé	56
Figure 31 - Fréquence du sujet 6 abordé	56
Figure 32 - Fréquence du sujet 7 abordé	57
Figure 33 - Fréquence du sujet 8 abordé	57
Figure 34 - Fréquence du sujet 9 abordé	58
Figure 35 - Fréquence du sujet 10 abordé	58
Figure 36 - Fréquence du sujet 11 abordé	59
Figure 37 - Fréquence du sujet 12 abordé	59
Figure 37 - Qualité de l'information de la part de Merck.....	61
Figure 38 - Missions effectuées par les pharmaciens dans cette affaire.....	62
Figure 40 - Résultat du score de connaissance	66
Figure 41 - Score de connaissance vs temps passé au comptoir.....	67

Index des tableaux

Tableau I-Symptômes cliniques hypothyroïdie vs hyperthyroïdie	21
Tableau 2 - Tableau récapitulatif des sujets les plus abordés	60
Tableau 3 - Réponses concernant les excipients et les impuretés	64
Tableau 4 - Réponse concernant le sujet médico-économique	65
Tableau 5 - Réponses concernant les effets indésirables.....	65
Tableau 6 - Réponses concernant les indications du Levothyrox.....	66

Annexe :

A propos de vous

Vous êtes :

- ☐ Titulaire
☐ Adjoint(e)

Vous êtes :

- ☐ Homme
☐ Femme

Votre âge :

Votre réponse

Depuis combien de temps exercez vous ?

Sélectionner ▼

A propos de vos patients

Vous avez eu affaire en majorité à :

- ☐ Des hommes
☐ Des femmes

L'âge moyen des patients rencontrés :

- ☐ 10-18 ans
☐ 18-25 ans
☐ 25-32 ans
☐ 32-45 ans
☐ 45-55 ans
☐ + de 55 ans

A propos de l'affaire du Levothyrox

Combien de temps pensez-vous avoir passé en moyenne par patient ?

- ☐ Entre 5 et 10 minutes
- ☐ Entre 10 et 15 minutes
- ☐ Entre 15 et 20 minutes
- ☐ Entre 20 et 25 minutes
- ☐ Plus de 25 minutes
- ☐ Autre : _____

	Très peu abordé	Peu abordé	Abordé	Très abordé	Très fortement abordé
Le lactose a été remplacé par du mannitol pour gérer l'intolérance au lactose	☐	☐	☐	☐	☐
Le mannitol est responsable des effets indésirables	☐	☐	☐	☐	☐
La nouvelle formulation n'est pas bioéquivalente à l'ancienne formulation	☐	☐	☐	☐	☐
La nouvelle formulation correspond au dépôt d'un nouveau brevet par le laboratoire Merck ayant pour seul but l'aspect économique	☐	☐	☐	☐	☐
La présence de dextrothyroxine en quantité trop importante est responsable des	☐	☐	☐	☐	☐

Les effets indésirables rapportés étaient non préalablement rencontrés pour des patients pré-traités pour hypothyroïdie	☐	☐	☐	☐	☐
La nouvelle formulation coûte plus cher aux patients	☐	☐	☐	☐	☐
La nouvelle formulation ne concerne que le marché français	☐	☐	☐	☐	☐
L'ancienne formulation et la nouvelle formulation n'étaient en fait pas interchangeables	☐	☐	☐	☐	☐
Il y a eu des décès imputables à la nouvelle formulation	☐	☐	☐	☐	☐
La production de la nouvelle formulation est réalisée en Chine	☐	☐	☐	☐	☐

J'ai des effets
indésirables
inattendus, que
faire ?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Avez-vous abordé le sujet des excipients et des impuretés ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si oui, qu'avez vous répondu quant aux excipients et impuretés ?

- ☐ Le lactose a bien été enlevé pour les personnes intolérantes au lactose
- ☐ Le mannitol et l'acide citrique ont remplacé le lactose afin d'augmenter la stabilité de la levothyroxine
- ☐ Le mannitol et l'acide citrique sont bien les responsables des effets indésirables
- ☐ Le mannitol et l'acide citrique ne sont pas des excipients à effets notoires
- ☐ Nous n'avons pas la preuve que le mannitol et l'acide citrique soient responsables des effets indésirables
- ☐ Les excipients présents dans la nouvelle formulation n'ont pas changé la bioéquivalence du levothyrox, les formulations sont donc interchangeables
- ☐ La dextrothyroxine est une impureté qui était également retrouvée dans l'ancienne formulation en faible quantité, tout comme dans la nouvelle formulation
- ☐ Autre :

Avez-vous abordé le sujet médico-économique ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si oui, qu'avez-vous répondu concernant la partie médico-économique ?

- ☐ C'est l'ANSM qui a imposé à Merck ce changement de formulation car l'ancienne formulation n'était pas assez stable
- ☐ Merck a voulu faire un test grandeur nature sur les patients français uniquement pour sa nouvelle formulation
- ☐ Le prix est le même que l'ancienne formulation
- ☐ Merck a répondu à une norme européenne visant à augmenter la stabilité de la molécule, il n'y a donc pas qu'en France que nous allons retrouver cette nouvelle formulation mais bien dans toute l'Europe
- ☐ La production de l'ancienne formulation est entièrement européenne tout comme la nouvelle formulation
- ☐ L'ancienne formulation était produite en Europe, mais la nouvelle est bien réalisée en Chine
- ☐ Autre : _____

Qu'avez-vous répondu quant aux effets indésirables ?

- ☐ Pas de panique, c'est normal il faut attendre 6 semaines de traitement avant de faire un nouveau dosage de TSH
- ☐ Vite, il faut prendre rendez-vous avec votre médecin ou endocrinologue afin de lui rapporter vos soucis et de faire un dosage de TSH le plus rapidement possible
- ☐ Oui il y a eu des décès suite à ce changement de formulation
- ☐ Non aucun décès suite à ce changement de formulation
- ☐ Les effets indésirables rapportés sont tous connus et sont les symptômes classiques d'un patient en hypothyroïdie non équilibré par son traitement
- ☐ Autre : _____

Pensez-vous avoir convaincu avec les réponses que vous avez apportées ?

- ☐ Très faiblement
- ☐ Faiblement
- ☐ Correctement
- ☐ Fortement

Comment évaluez-vous la qualité de l'information reçue par les autorités de santé ainsi que par Merck ?

- ☐ Médiocre
- ☐ Moyenne
- ☐ Bonne
- ☐ Excellente

Estimez-vous avoir été suffisamment informés par Merck et les autorités sanitaires sur ce changement de formulation ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si non, qu'auriez-vous aimé avoir comme informations ?

Votre réponse

Selon vous, quels sont les indications du Levothyrox ?

- ☐ Freinage d'un goître
- ☐ Cancer de la thyroïde
- ☐ Maladie d'Hashimoto
- ☐ Hypothyroïdie subclinique
- ☐ Insuffisance thyroïdienne primaire
- ☐ Insuffisance thyroïdienne centrale ou secondaire
- ☐ Hypothyroïdies congénitales du nouveau-né
- ☐ Thyrotoxicose

Si non, pourquoi ?

Votre réponse

Selon vous, quel a été votre rôle dans la prise en charge du patient dans cette affaire ?

- ☐ Conseils au patient
- ☐ Education thérapeutique
- ☐ Orientation du patient vers son médecin traitant
- ☐ Interprétation du bilan biologique, analyse pharmaceutique et entretien pharmaceutique
- ☐ Dialoguer pour expliquer, convaincre ou faire adhérer, compléter
- ☐ Discussion avec le/les médecins pour adapter la prise en charge thérapeutique
- ☐ Déclaration de pharmacovigilance
- ☐ Installation d'un dossier pharmaceutique (DP)
- ☐ Téléconsultation avec un médecin et le patient
- ☐ Suivi de la sécurité du patient dans son parcours de soin
- ☐ Autre :

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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