

Michel Gerson

Hôpitaux civils de Colmar, Diabète endocrin (Médecine D, Bat.34), 39 rue de la liberté, 68000 Colmar

michelgerson@gmail.com

Tirés à part : M. Gerson

Résumé

Il y un an, la crise du Levothyrox[®] battait son plein : le remplacement de Levothyrox[®] ancienne formule (AF) par Levothyrox[®] nouvelle formule (NF) est intervenu en mars 2017 et les médias grand public se sont emparés du sujet en août 2017 après la survenue d'un nombre inattendu d'effets indésirables chez les patients traités par ce médicament.

En cette rentrée 2018, de nombreuses questions restent non résolues ; la saga du Levothyrox[®] n'est donc pas terminée...

• Mot-clé

hypothyroidism.

Abstract. Prescribe levothyroxine after the Levothyrox[®] crisis

A year ago, the crisis of Levothyrox[®] was in full swing: The replacement of Levothyrox[®] old formula (AF) by Levothyrox[®] new formula (NF) took place in March 2017 and the mainstream media seized the subject in August 2017 after the occurrence of an unexpected number of adverse reactions in patients treated with this drug.

In this new year 2018, many questions remain unresolved; the saga of Levothyrox[®] is not over yet...

• Key word

hypothyroidism.

DOI: 10.1684/med.2018.355

Prescrire la lévothyroxine après la crise du Levothyrox[®]

L'enquête officielle : suite et fin

Après le premier rapport de synthèse de l'enquête officielle sur Levothyrox[®] dont nous avons rendu compte en novembre dernier [1], l'ANSM a publié un deuxième rapport en janvier dernier. Un troisième rapport a été présenté en Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) le 6 juillet 2018 [2].

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Rennes (CRPV) a analysé les nouveaux cas déclarés de début décembre 2017 à mi-avril 2018, soit 2 760 cas (correspondant à 33 234 effets indésirables) extraits de la base du laboratoire et 14 101 cas (correspondant à 79 360 effets indésirables) de la Banque Nationale de Pharmacovigilance (BNPV).

Les effets indésirables le plus souvent rapportés étaient les suivants, par ordre décroissant de fréquence :

- fatigue, céphalées et perturbation de l'attention ;
- contractures musculaires, myalgies et arthralgies ;
- troubles du sommeil, dépression et irritabilité.

L'analyse des données n'apporte pas d'élément nouveau par rapport aux deux précédentes synthèses ; elle ne permet notamment pas d'identifier d'éventuels patients à risque.

Des hypothèses, pas de certitudes

Ce troisième rapport de synthèse de l'enquête officielle ne formule aucune hypothèse : « L'analyse des données (...) ne permet pas de proposer d'hypothèse à la survenue de ces effets ».

Mais de nombreux acteurs impliqués, dont les deux associations de patients, ont formulé différentes hypothèses.

Effet nocebo ?

L'explication par le seul effet nocebo nous paraît peu probable pour de multiples raisons :

– Faute d'information suffisante, de nombreux patients ne se sont pas rendu compte qu'il ne s'agissait pas seulement d'un changement d'aspect de la boîte de Levothyrox[®] et ont quand même présenté des symptômes avant toute médiatisation.

– La lecture des courbes du nombre de cas notifiés selon la date du premier effet indésirable déclaré (figure 4, page 14 du 3^e rapport de l'enquête officielle) montre une augmentation dès le mois d'avril avec un pic fin juin, soit bien avant la médiatisation. De même, il est noté que ces effets « se manifestent rapidement après le changement » de l'ancienne à la nouvelle formule.



Lots défectueux ?

Dans un entretien paru le mois dernier sur le site de *Sciences et Avenir*, la présidente de l'association Vivre sans thyroïde émet l'hypothèse de « *la présence d'impuretés dans certains lots de 2017 à cause d'un problème de fabrication qui depuis aurait été corrigé* », ainsi que celle « *d'une sensibilité particulière de certaines personnes à un composé du nouveau Levothyrox dont nous ne connaissons pas la nature* ».

L'Association française des malades de la thyroïde (AMFT) émet deux autres hypothèses, avec analyses à l'appui : un sous-dosage en lévothyroxine dans certains lots et la présence de dextrothyroxine en quantité anormale¹. Les résultats des analyses commandées par l'AMFT doivent encore être confirmées par des analyses supplémentaires ; l'association organise actuellement une campagne de Crowdfunding pour tenter de récolter les 15 000 € nécessaires.

Rôle des faibles variations de TSH

Le compte-rendu du CTPV du 30 janvier [3] évoque cette hypothèse : « *Dans les analyses en sous-groupe présentées dans le rapport, il a été soulevé que chez des patients euthyroïdiens, le switch (AF vers NF) a pu entraîner une variation de la TSH mais qui reste dans les valeurs normales (pour rappel 0,4-4 mU/L). Cette légère variation peut entraîner chez certains patients des signes cliniques plus ou moins marqués puisqu'il y a une forte variabilité interindividuelle de la tolérance aux variations de la TSH. D'autre part, les patients dont l'équilibre thyroïdien était déjà difficile à obtenir sous AF ont pu présenter des effets plus marqués et également une variation de la TSH lors du passage à la NF* ».

Certains patients bien dosés avec l'AF depuis de nombreuses années ont pourtant eu d'importants effets indésirables malgré une TSH, T3 et T4 restées parfaitement stables, sans la moindre modification. Les variations n'expliquent donc pas tout !

Les bénéfices de la crise du Levothyrox[®]

La crise du Levothyrox[®] a été désastreuse à de nombreux égards :

- pour les patients qui ont présenté des symptômes inexpliqués et parfois très invalidants ;
- pour les professionnels de santé qui ont été informés avec beaucoup de retard et incomplètement par les autorités sanitaires et n'ont donc pu rattacher d'emblée les symptômes au changement de formule de Levothyrox[®] ;
- en termes de coût pour l'Assurance-Maladie en raison de consultations et d'exams supplémentaires, d'hospitalisations et arrêts de travail ;

- pour la confiance que les patients et leurs associations placent dans les autorités sanitaires.

Mais on peut toutefois relever deux conséquences bénéfiques avérées : la diversification de l'offre thérapeutique et l'arrêt de certains traitements inutiles... tout en espérant aussi que les autorités sanitaires, dont l'ANSM, tirent les leçons de cette crise et progressent en termes d'information des patients et des professionnels.

Néanmoins, ce n'est pas uniquement en termes d'information que les autorités devront progresser. La crise n'est pas uniquement due à un manque d'information, même si cela l'a grandement aggravée. Il y a aussi eu un manque d'anticipation et de préparation du changement de formule en impliquant, dès le départ, professionnels et associations de patients et, sans doute aussi, un excès de confiance envers le laboratoire en se satisfaisant, par exemple, des seuls essais de bioéquivalence.

Diversification de l'offre thérapeutique

Dès le 15 septembre 2017, sous la pression médiatique et associative, la ministre chargée de la santé s'est engagée à ce que « *les patients souffrant de troubles de la thyroïde et d'effets indésirables persistants liés à la nouvelle formule du Levothyrox[®] bénéficient à ce jour d'une offre thérapeutique diversifiée* » [4] et le 16 octobre 2017 une nouvelle spécialité commercialisée en Allemagne depuis plusieurs dizaines d'années, L-Thyroxin Henning[®] a été mise sur le marché.

En septembre 2018, le prescripteur a le choix entre six spécialités contenant de la lévothyroxine ([tableau 1](#)).

Il faut mettre à part trois spécialités : L-Thyroxine Serb[®] en gouttes destinée surtout aux enfants et aux patients présentant des troubles de la déglutition, Euthyral[®] aux indications très limitées en raison de l'association de liothyronine (voir [encadré 1](#)) et Tcaps non remboursable pour l'instant. Il reste trois spécialités qui diffèrent par les dosages commercialisés.

L'ANSM avait étendu l'enquête de pharmacovigilance aux autres spécialités contenant de la lévothyroxine : L-Thyroxine Serb[®] et Euthyral[®], Euthyrox[®] (alias Levothyrox[®] AF), L-Thyroxin Henning[®] et Thyrofix[®]. Le CRPV de Toulouse, chargé de l'enquête, a conclu que « *ce suivi ne met pas en évidence un signal particulier de pharmacovigilance* ».

De nombreux patients ont profité de cette diversification pour abandonner Levothyrox[®] NF ; d'autres (pas seulement dans les régions frontalières) ont décidé de se procurer Levothyrox[®] AF à l'étranger. Ces abandons de Levothyrox[®] NF ont donné lieu à une bataille de chiffres entre les autorités sanitaires et l'association Vivre sans thyroïde qui constate que les messages des autorités sanitaires sont bien loin de la réalité. « *Sur les trois millions de malades en France, près d'un million de patients ont arrêté de prendre la nouvelle formule du Levothyrox[®] au quatrième*

¹ On pourra trouver plus de détails sur le site de l'AMFT : <https://asso-malades-thyroide.fr>

• **Tableau 1.** Spécialités contenant de la lévothyroxine [voie orale]. Nous n'avons pas fait figurer dans ce tableau Euthyrox[®] (équivalent au Levothyrox[®] AF), l'ANSM ayant précisé en mai dernier « *qu'aucune initiation de traitement par Euthyrox ne doit être effectuée, au regard du caractère temporaire de la disponibilité de cette spécialité* » (ANSM. Diversification de l'offre thérapeutique pour les patients atteints de troubles de la thyroïde. 18 mai 2018).

Spécialités	Présentation	Dosages en µg
L-Thyroxine Serb [®]	Solution buvable en gouttes	5 µg/goutte
Euthyral [®]	Comprimés sécables	100 µg de lévothyroxine + 20 µg de liothyroïne
Levothyrox [®] NF	Comprimés sécables	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 et 200 µg
L-Thyroxin Henning [®]	Comprimés sécables	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 et 200 µg
Thyrofix [®]	Comprimés non sécables	25, 50, 75 et 100 µg
Tcaps [®]	Capsules molles	13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 et 200 µg

trimestre 2017 au profit d'autres médicaments à base de lévothyroxine » [5].

Arrêt des traitements inutiles

Certains patients, parmi ceux ayant encore une glande thyroïde en place ont arrêté Levothyrox[®] NF sans consulter immédiatement leur médecin et donc sans reprendre de la lévothyroxine. Leurs symptômes ont disparu et leur TSH est parfois restée normale ce qui a alors démontré l'inutilité du traitement substitutif. Il s'agit habituellement de patients ayant présenté une élévation de la TSH

avec une T 4 libre normale ce qui correspond à la définition de l'hypothyroïdie fruste.

Rappelons que devant une élévation modérée de la TSH (< 10 mU/L), il est nécessaire de la reconstruire quelques semaines ou mois plus tard avant toute décision thérapeutique. La décision de traiter ou non relève du cas par cas et repose sur les éléments suivants : âge jeune (< 50 ans), présence d'anticorps anti-TPO, présence d'un goitre, symptômes [6]. Il faut aussi prendre en compte la prise de médicaments pouvant entraîner une hypothyroïdie comme l'amiodarone et les antécédents d'irradiation au niveau du cou et d'IRA-thérapie.

Encadré 1



Pas de place pour Euthyral[®] en pratique courante.

Euthyral[®] associe deux hormones thyroïdiennes LT 4 (lévothyroxine) et LT 3 (liothyronine) dont les demi-vies sont très différentes (L-T4 environ 7 jours, L-T3 environ 1 jour).

En 2011, nous notions que « *de nombreuses études et plusieurs méta-analyses aux résultats discordants ne permettaient pas de conclure à l'intérêt de l'ajout de la liothyronine* » [1].

Les recommandations parues depuis concluent dans le même sens :

L'American Thyroid Association a pris position contre l'utilisation en routine de cette association [2] et l'European Thyroid Association (ETA) propose qu'elle soit considérée comme une approche expérimentale chez des patients traités par lévothyroxine et observants qui présentent des symptômes persistants malgré une TSH normale [3]. De plus, l'ETA recommande un ratio de 13/1 à 20/1 pour l'apport de T4 par rapport à celui de T3 ; le ratio pour Euthyral est de 5/1. Chez les patients chez qui cette approche semble indiquée, on combinera de préférence la LT4 et LT3 séparément (une spécialité à base de lévothyroxine avec une petite quantité de Cynomel[®], 1/4 ou 1/2 comprimé de 25 µg).

Références :

1. Gerson M. Bon usage de la lévothyroxine chez l'adulte. *Médecine* 2011 ; 7 (5) : 209-12.
2. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism : prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014 ; 24 : 1670-751.
3. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, et al. ETA Guidelines : The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2012 ; 1 (2) : 55-71.



Pour la pratique

- Depuis le début de la crise du Levothyrox[®], les autorités sanitaires n'ont pas été en mesure d'apporter des informations pertinentes, adaptées et en temps réel aux professionnels et aux patients, ce qui a contribué à l'aggravation de la crise. Cette crise a aussi été l'occasion de nombreux désaccords entre autorités sanitaires et associations de patients.
- En septembre 2018, il n'y a aucune raison de changer de spécialité pour un patient bien équilibré cliniquement et biologiquement avec Levothyrox[®] NF)
- Mais il n'y a aucune raison de ne pas proposer une autre spécialité à un patient qui se plaint de ne pas être bien sous Levothyrox[®] NF même si sa TSH est normale...

Rappelons aussi que chez les sujets âgés, la TSH peut être augmentée au-dessus de la normale du laboratoire en dehors de toute hypothyroïdie.

D'autres traitements inutiles par lévothyroxine sont les traitements freinateurs pour nodule ou goitre multinodulaire qui n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

~ **Liens d'intérêts** : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

RÉFÉRENCES

1. Gerson M. Levothyrox[®] : l'enquête. *Médecine* 2017 ; 13 (9) : 394.
2. ANSM. Levothyrox[®]. Enquête officielle (3^e présentation). 4/07/2018
3. ANSM. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance. Séance du mardi 30 janvier 2018.
4. Ministère des solidarités et de la santé. Communiqué de presse. La diversification de l'offre thérapeutique pour les patients souffrant de troubles de la thyroïde est mise en place. 17 novembre 2017.

5. VST. Près d'un million de Français ont arrêté de prendre la nouvelle formule du Levothyrox ! Communiqué de presse. 8 mars 2018 : http://www.forum-thyroïde.net/pdf/Communique_VST_8_mars_2018.pdf et https://www.forum-thyroïde.net/pdf/VST_Levothyrox_dossier_graphique_analyses.pdf.

6. Luca F. Dysthyroïdies infracliniques. *Médecine* 2013 ; 9 (9) : 406-10.



Votre eDPC indemnisé avec Médecine

UNAFORMEC SFDRMG SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE DOCUMENTATION ET DE RECHERCHE EN MÉDECINE GÉNÉRALE

VOTRE REVUE DE MÉDECINE GÉNÉRALE Militante • Indépendante • Résolument tournée vers l'avenir

Découvrez les différents programmes des eDPC Médecine grâce à la revue Médecine, l'Unaformec et la SFDRMG (société française de documentation et recherche en médecine générale), deux organismes de DPC.



Flashez le code barre pour accéder aux thématiques proposées pour débiter votre programme de DPC Médecine disponibles couvrant vos obligations réglementaires. <http://www.unaformec.org/index.php?page=dpc-medecine>