

**UNIVERSITE TOULOUSE III - PAUL SABATIER FACULTÉ
DE MEDECINE**

ANNÉE 2018

2018 TOU 1136

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE GENERALE

Présentée et soutenue publiquement par

MEDJAHDI Yassine

Le 18 Décembre 2018

**Gestion du changement de formulation du
LEVOTHYROX® dans un contexte de suspicion de
iatrogénie : observations au sein d'une maison de santé
pluridisciplinaire**

Directeur de thèse : Docteur Philippe PETRISSANS

JURY

Monsieur le Professeur MESTHE Pierre	Président
Madame la Professeur ROUGE BUGAT Marie Eve	Assesseur
Madame le Docteur VEZZOSI Delphine	Assesseur
Monsieur le Docteur CHAUMETTE Bruno	Assesseur
Monsieur le Docteur PETRISSANS Philippe	Assesseur



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2016

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques		
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MURAT	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur LOUVET P.	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	
Professeur CARRATERO Claude	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur ADER Jean-Louis	
Professeur LAZORTHES Yves	
Professeur LARENG Louis	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur SIMON Jacques	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur ARBUS Louis	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict.
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAUAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carie	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie.		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		
		P.U. Médecine générale	
		M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale
		M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale

Professeur Associé de Médecine Générale
POUTRAIN Jean-Christophe

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C.E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Héliène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie.
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugènia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.
Pr WOISARD Virginie

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. MONTOYA Richard	Physiologie
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAÛNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biochimie et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan

REMERCIEMENTS :

Aux membres du jury :

Au Professeur Mesthé : Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de mon jury de thèse. C'était une décision logique pour moi de vous choisir en raison de nos différents échanges après avoir vécu pendant un an à Tarbes dans le cadre de mes stages aux urgences et en pédiatrie au Centre Hospitalier. C'était une période déterminante pour moi dans le choix de mon orientation professionnelle et aussi d'un point de vue personnel. Aussi lors des réunions de GEP, lors de réunion de GPP et surtout notre échange lorsque vous aviez présidé mon jury de mémoire.

Au Docteur Rouge Bugat : Je vous remercie d'avoir pris le temps de vous intéresser à mon travail et d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse.

Au Docteur VEZZOSI : Je vous remercie d'avoir consacré du temps à mon travail et d'avoir échanger avec moi. Vous me faites l'honneur en tant que médecin endocrinologue de siéger à mon jury afin de juger la qualité de mon travail et apporter votre lumière sur les événements décrits. En tant que futur Docteur en médecine générale, je suis convaincu que l'échange pluridisciplinaire est un élément primordial dans la prise en charge de nos patients et votre présence à ce jury souligne ma volonté de renforcer ce lien.

Au Docteur Chaumette : Je te remercie d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse. Je te remercie aussi pour la lumière que tu apportais lors de nos débriefings et la qualité de nos différents échanges. Aussi, pour ton accueil au sein du cabinet de Auch dans lequel j'ai beaucoup appris en ta présence sur la pratique de la médecine générale. Je te remercie également pour tes conseils dans la rédaction de mon mémoire et de mon futur projet de thèse, il y a bientôt 2 ans déjà. J'espère avoir le plaisir de croiser ta route de nouveau.

Au Docteur Petrisans : Je ne serai que vous remercier pour toute l'aide et le soutien que vous m'avez apporté depuis notre premier rendez-vous lorsque vous étiez mon tuteur de dernier semestre. Je vous remercie de m'avoir soutenu et géré l'ensemble de mes angoisses liés à mon travail de thèse. Vos compétences en la matière témoignent des qualités que vous avez en tant que médecin généraliste et maître de stage universitaire.

A mes amis :

Laura et Mathieu : Quel incroyable premier semestre. Je ne vous remercierai jamais assez d'être rentré dans ma vie et j'espère que nos routes continueront dans la même direction.

Daryl : « euh...je vais dire... » Merci pour ton éternelle bienveillance et tes conseils qui ont contribué à me faire grandir. Une grande amitié est née le jour où nous nous sommes rencontré Mr Daryl (accent américain). Tu es un grand bonhomme.

Nico : ce semestre aux urgences où l'on a redéfini le principe de la perfusion en Y... Même si l'on se voit moins (ce que je regrette), je ne garde que de bons souvenirs avec toi. On corrige ça très vite et on finit à la mandarine.

Mickaël : pour tes qualités que nous avons en commun !!! (Tu vois de quoi je parle ??) Pour ta bonne humeur. J'espère que malgré la distance notre amitié ne s'effritera pas. Compte sur moi pour la maintenir.

Ariane : je ne sais pas si tu te souviens quand nous étions à Tarbes, mais nos quelques échanges sur le perron de l'Ayguerotte m'ont fait énormément de bien. Tout comme Micka, je ferai en sorte que notre amitié se poursuive au-delà de la distance.

Sarah : à ta voix aigüe passer minuit...A ta sympathie, ta bienveillance, ta disponibilité. Merci.

Margot : à tous les moments de galère que l'on a vécu aux urgences et ton éternel sourire. Merci.
Guillaume : pour les soirées films, pour les soirées foot, pour les soirées jeux vidéo (il n'y en a pas eu asseeezzzzz) et à tous nos échanges. Merci.

Greg : Merci pour ta très grande générosité et ton humilité. J'espère continuer à maintenir ce lien avec toi, mon cher ami

Quentin : à tous nos échanges et à ta douce folie de fin de soirée. Merci

Louis G : à l'ambiance que tu mets en soirée, à ta sympathie envers le PSG. Merci.

Gauthier et Marielle : pour finir l'internat en beauté, quoi de mieux qu'un duo comme vous. Gauthier et ton éternelle bonne humeur et ton humour de merde. Marielle pour ton élégance, ta bienveillance. Je vous remercie.

A Thibaut, Clémence (i'm so sorry), Sarah Kebab : merci pour ces moments partagés et cette solidarité sans faille dans la difficulté.

Seb, Simon, Cédric, Bibi, Manu, Xav, JP : Aux éternelles Looses et à notre chère mascotte 26. A tout ce que l'on a partagé ensemble de la P2 aux ECN, en passant par Montpel, Bordeaux, par Buda, par Lille, Arras, par Rouvroy, par Lens. Les gars, mon départ à Toulouse n'a pas émiétté la sincère amitié que j'ai pour vous. Je vous aime les looses.

Sofien : de la P1 à aujourd'hui tu as toujours été présent dans tous les moments importants de ma vie. Aussi, tu es toujours là quand je suis par terre et que j'ai besoin d'être réanimé après une salve de zombies. Je signe avec toi pour encore très longtemps soso. Je croise les doigts pour te voir revenir sur Toulouse, parce que l'on est bien quand on n'est pas loin l'un de l'autre.

A tous les autres qui ont croisé ma route et soutenu : Lydie L, Julien, Bich, Claire, Olivia, Alice, Yannick, Tim, Damien, Julien F, Antoine E, Sophie R, Charles, Maxime D, Lucille M, Anne laure A, Rémi S, Martin C, Geoffrey, Pauline C.

Aux équipes soignantes :

- **de Tarbes** : les Ide des urgences, Dr Éric Laforgue, l'équipe de pédiatrie
- **du PUM** : Aux Marie(s), à Marc, aux IDE, aux étudiants
- **de Montauban** : Marion, Pauline, Jérôme, Helene, Raphaëlle

Aux médecins et à leurs secrétaires du Gers : Michel, Catie, Bruno, Sophie, Camille, Laurence, Karima, Domini, Alexia

A Maryline : Merci de nous soutenir dans toutes les épreuves que notre famille traverse et d'être présente pour la personne la plus importante au monde.

Baby :

Je te remercie d'avoir supporté au quotidien le petit vieux fatigué que j'étais et pour m'aimer de la manière dont tu le fais. Sans ton soutien indéfectible et la perspective d'un avenir explosif, tout ce travail n'aurait pas été possible et n'aurait servi à rien.

Merci. Anne je t'aime.

A ma famille :

When hope and love has been lost
And you fall to the ground
You must find a way
When the darkness descends
And you're told it's the end
You must find a way
When God decides to look the other way
And a clown takes the throne
We must find a way
Face the firing squad
Against all the odds
You will find a way
Dig down and find faith

- Matt Bellamy -

Samia et Lina : J'ai commencé mes études de médecine en ta présence. Si j'en suis là c'est aussi grâce à toi et à notre complicité que nous avons vécu pendant notre première année d'étude. Tous ces moments de partages, de joie, de fêtes, de « stress intense », de moments plus difficiles, de toutes les rencontres que nous avons faites ensemble. Je te remercie de m'avoir supporté pendant toutes ces années (même celle où j'étais absent). Je te remercie de toute la bienveillance que tu as pour moi depuis que je suis bébé. Samia, je t'aime tellement fort.

Wass: Je suis fier d'être ton frère et voir tout ce que tu as accompli jusqu'à présent malgré les épreuves que tu connais... Je te fais la promesse d'être toujours là quand tu auras besoin de moi et même quand tu n'en auras pas besoin !! Je te remercie pour tous tes conseils quand j'étais étudiant (je me souviens de cette lettre que tu as déposée sur ma table de chevet quand j'emménagé dans mon premier appartement... tellement vrai...) Durant toutes ces années, je me suis beaucoup inspiré de toi Wass et si je suis l'homme que je suis aujourd'hui c'est aussi grâce à toi. Wass je t'aime.

Papa : Sans toi, tout ce chemin parcouru n'aurait jamais été possible. Je te remercie et ce simple mot ne suffit même pas pour te signifier l'immense gratitude que j'ai pour toi, d'être mon père. Je suis tellement chanceux d'avoir un père comme toi. L'éducation, la combativité, le courage, le savoir vivre, la politesse, l'amitié, l'Amour, la fraternité, la fierté, la gentillesse, le partage, l'échange, la bienveillance, la sincérité : ce sont toutes les qualités que tu possèdes et je suis certain d'en oublier. Tu es une immense personne papa

Caramelle : Un jour j'ai écrit une histoire où tu me regardais avec un oeil humain. J'espère que là ou tu es tu m'observe toujours avec ce même regard. Caramelle, ce texte est la suite de cette histoire racontée il y a maintenant 20 ans. Je sais que tu es toujours là et que tu veilles sur nous.

Renato : Tu as toujours été présent pour moi, à me conseiller (pour les études, pour les filles), à me soutenir, à couvrir mes bêtises, à assurer mes arrières. Mon parcours en médecine, je te le dois aussi. Tu es et tu resteras comme un frère pour moi

Maman, Mae :

Tu te souviens le jour où tu m'as appris à m'habiller avant d'aller à l'école ?

Tu te souviens du jour où tu m'as appris à faire mes lacets ?

Tu te souviens du jour où tu venais me chercher à l'école ?

Tu te souviens du jour où j'avais mis des chaussettes dépareillées et que tu es venu me les changer à l'école ?

Tu te souviens du jour où tu me disais qu'on aller manger des « boloquita » ?

Tu te souviens du jour tu où m'as appris à faire mes devoirs ?

Tu te souviens du jour où tu m'as aidé à faire le dragon en pots de yahourt ?

Tu te souviens du jour où je me suis blessé le doigt au Brésil et que m'as accompagné aux urgences ?

Tu te souviens du jour tu as invité Song Ling à la maison pour passer le weekend avec moi ?

Tu te souviens du jour où tu venais me chercher à l'internat de Marcq ?

Tu te souviens du jour où j'avais oublié mon livre d'anglais au collège et que tu as fait l'aller-retour pour me le ramener ?

Tu te souviens du jour où tu es venu me chercher définitivement à la ligue ?

Tu te souviens de nos disputes alors que je passais mon bac ?

Tu te souviens quand tu me disais de ne jamais baisser les bras ?

Tu te souviens des soirs où tu nous ramener « arroz fejaio » à Samia et moi quand on était en P1 ?

Tu te souviens des nuits que l'on passait à regarder 24heures chrono ?

Tu te souviens du nombre de kilogrammes d'orange que l'on a mangé avant le concours de P1 ?

Tu te souviens du jour où j'ai eu ma P1 ?

Tu te souviens de la fierté que tu avais de savoir que j'allais devenir médecin ?

Je me souviens de tous ces moments Maman et te remercie pour tout ça.

Mamãe, a vida é cheia de oportunidades e você tinha razão. Todos esses momentos lembrados, são tantas oportunidades de fazer o garotinho a quem você aprendeu a fazer seus cadarços, o homem e o médico que eu sou hoje. Mãe, eu sou eternamente grato a você e farei a sua memória viver através das minhas escolhas e comportamentos. Mãe, eu te amo tanto e sinto sua falta.

Pour toi :

LISTE DES ABBREVIATIONS :

AF : Ancienne formule

ATCD : Antécédent

AFMT : Association Française des Malades de la Thyroïde

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

EI : Effets indésirables

MAI : maladie auto immune

MSP : Maison de santé pluridisciplinaire

TSH : thyroïdostimuline hormone

T4L : T4 libre

T4 : lévothyroxine

Anti TPO : antithyroperoxydase

NF : Nouvelle Formule

SOMMAIRE

<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>A/ GENERALITES SUR L'HYPOTHYROÏDIE :</u>	1
1/ DEFINITIONS ET DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	1
2/ MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE L'HYPOTHYROÏDIE :	1
3/ ETIOLOGIES :	2
<u>Les causes périphériques :</u>	2
<u>Les causes centrales :</u>	2
<u>B/ LES TRAITEMENTS DE L'HYPOTHYROÏDIE :</u>	2
<u>C/ CONTEXTE :</u>	4
<u>D/OBJECTIFS DE L'ETUDE :</u>	7
<u>MATERIELS ET METHODES :</u>	8
<u>A/ DONNEES COLLECTEES :</u>	8
<u>B/ METHODE DE RECUEIL DES DONNEES :</u>	8
1/ DONNEES GENERALES :	9
2/ ELEMENTS DE SUIVI :	9
<u>C/ ANALYSE STATISTIQUE :</u>	10
<u>RESULTATS :</u>	11
<u>A/ DIAGRAMME DE FLUX DE L'ETUDE</u>	11
<u>B/ CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE</u>	11
1/ CARACTERISTIQUES GENERALES :	11
2/ CONCENTRATION PLASMATIQUE DE LA TSH US :	11
3/ INDICATION INITIALE DU LEVOTHYROX :	12
<u>C/ REPARTITION DES EFFETS INDESIRABLES :</u>	13
1/ PREVALENCE DES EFFETS INDESIRABLES :	13
2/ EI LES PLUS RENCONTRES ET REPARTITION TOTALE :	13
3/ AMELIORATION/DISPARITION DES EI :	14
<u>D/ LES PRESCRIPTIONS MEDICAMENTEUSES :</u>	14
1/ PRESCRIPTIONS MEDICAMENTEUSES ET INTERRUPTION DE TRAITEMENT :	14
2/ INITIATEUR DU CHANGEMENT DE SPECIALITE :	14
3/ RECOURS A UNE AUTRE PRESENTATION :	14
4/ REMISE D'UNE INFORMATION PAR LE MEDECIN TRAITANT :	14
5/ CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION AYANT EU RECOURS A UNE SPECIALITE ALTERNATIVE :	15
6/ EFFETS INDESIRABLES :	17
<u>E/ DESCRIPTION DE LA POPULATION PRESENTANT DES EFFETS INDESIRABLES :</u>	18
1/ CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION SOUFFRANT D'EFFETS SECONDAIRES	18
2/ CONCENTRATION PLASMATIQUE DE LA TSH US	19
3/ OBSERVATIONS THERAPEUTIQUES	20
4/ RECHERCHE DE FACTEURS DE RISQUES EN LIEN AVEC LA DECLARATION D'UN EI :	21

<u>DISCUSSION :</u>	22
<u>A/ FORCES ET LIMITES DE NOTRE ETUDE :</u>	22
<u>B/DISCUSSION DES PRINCIPAUX RESULTATS :</u>	22
1/CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION INITIALE :	22
2/ LES PRESCRIPTIONS MEDICAMENTEUSES :	23
3/CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION CONCERNEE PAR LES EI :	23
<u>C/ PISTES DE REFLEXION :</u>	27
1/ DES QUESTIONS AUTOUR DE LA COMPOSITION CHIMIQUE DU LEVOTHYROX ® NF	27
2/ EFFET NOCEBO	28
3/ ETAIT IL POSSIBLE D'ANTICIPER CETTE POLEMIQUE ?	28
<u>D/ LES ENJEUX :</u>	29
<u>CONCLUSION :</u>	31
<u>BIBLIOGRAPHIE :</u>	32

INTRODUCTION

A/ Généralités sur l'hypothyroïdie :

1/ Définitions et données épidémiologiques :

Après le diabète, l'hypothyroïdie est la maladie endocrinienne la plus fréquente en France. (1)

Elle se caractérise par une destruction du tissu thyroïdien.

Elle est dite :

- **Frustre** : lorsque le taux de TSH > 4 mUI/L, confirmé par un 2ème dosage à 1 mois, sans anomalie de la concentration de la T4L (2).

Sa prévalence est de 1,9 % pour les hommes et 3,3 % pour les femmes, plus importante chez les sujets de plus de 60 ans ou ayant des antécédents thyroïdiens ou de traitements « à risque » (amiodarone, lithium, interféron, ...).

- **Avérée** : lorsque le taux de TSH > 10 mUI/L et la T4L est inférieure à la normale. (3)
Son incidence annuelle est estimée à 4/1000 chez les femmes et inférieure à 1/1000 chez les hommes en 2017. (2)

L'hypothyroïdie frustre peut évoluer vers une normalisation dans 1/3 des cas, une stabilisation dans 1/3 des cas ou une hypothyroïdie avérée dans 1/3 des cas.

Certains facteurs sont susceptibles d'influencer cette évolution :

- TSH initiale haute (> 10 mUI/L),
- Présence d'anticorps antithyroperoxydase,
- Âge > 60 ans,
- Antécédents thyroïdiens,
- Traitements (amiodarone, lithium, interféron, ...) (2)

2/ Manifestations cliniques et biologiques de l'hypothyroïdie :

Les **manifestations cliniques** restent aspécifiques : Peau sèche, frilosité, asthénie, crampes, troubles du transit, bradycardie, hypotension ... Dans certaines formes plus sévères, on observe un syndrome du canal carpien, une apnée du sommeil voire un coma myxoédémateux. (4)

Les **manifestations biologiques** sont : anémie macrocytaire, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, augmentation des CPK, augmentation ASAT, de la LDH, hyponatrémie. (2)

3/ Etiologies :

Les causes périphériques :

La carence en iode dans l'environnement est la cause la plus fréquente de l'hypothyroïdie suivie par la thyroïdite auto immune d'Hashimoto (présence Anticorps anti TPO positif) avec une nette prédominance féminine (5 à 10 fois supérieure par rapport aux hommes). (4)

Elle peut aussi résulter d'une iodothérapie ou d'un traitement chirurgical de l'hyperthyroïdie et peut survenir lors de cancers de la thyroïde ou après radiothérapie externe pour les tumeurs malignes de la tête et du cou non liées à la thyroïde, tel que le lymphome.

L'hypothyroïdie peut aussi être d'origine iatrogène suite à l'introduction des traitements suivants : amiodarone, lithium, interféron gamma, les inhibiteurs de la tyrosine kinase, notamment le sunitinib (Sutent®). (4)

Les causes centrales :

L'hypothyroïdie centrale survient lors d'une insuffisance de production de TSH due à des tumeurs de l'hypophyse ou de l'hypothalamus (craniopharyngiomes...), lors de maladies inflammatoires (hypophysite lymphocytaire ou granulomateuse), infiltrantes, hémorragiques (syndrome de Sheehan), ou d'une intervention sur l'hypophyse. Dans ce cas, la TSH est légèrement élevée et la T4L effondrée. (4)

Elle reste moins fréquente que l'hypothyroïdie périphérique avec une prévalence estimée à 0,005 %. (5)

B/ Les traitements de l'hypothyroïdie :

Le traitement repose sur les hormones thyroïdiennes de synthèse et consiste en la conversion périphérique d'une pro hormone (la T3) en son métabolite actif la T4 par des désiodases.(6)

Les objectifs du traitement sont :

- Obtenir l'euthyroïdie par la résolution des symptômes d'hypothyroïdie (clinique et biologique),
- Parvenir à la normalisation de la TSH,
- Éviter le surtraitement exposant aux risques de thyrotoxicose et iatrogénique. (4)

Avant mars 2017, 3 médicaments étaient utilisés dans le traitement de l'hypothyroïdie ou toute autre situation où il est nécessaire de freiner la TSH : goitres, nodules et cancers thyroïdiens différenciés (7) :

- Lévothyroxine (Levothyrox® et génériques) substituant la T4
- Liothyronine (Cynomel®) substituant la T3
- Euthyral ® : association de T3 et T4

La Lévothyroxine sodique = Levothyrox ®

Ce traitement concerne près de 2,6 millions de Français en 2017 dont 80% de femmes et est commercialisé en France et en Europe depuis 1972 par le laboratoire Merck. (7)

Sa demi-vie d'environ sept jours permet une prise quotidienne unique (8), 30 minutes avant tout repas, prise médicamenteuse ou de complément alimentaire (absorption réduite d'environ 15–20% en cas de prise postprandiale) (9). La grossesse est également un facteur pouvant influencer son absorption et peut se caractériser par une élévation de la TSH.

La dose de substitution journalière moyenne s'élève à 1,6 µg par kg de poids corporel. Celle-ci peut être adaptée en fonction des situations rencontrées (enfant, grossesse, personnes âgées). (8)

Un premier contrôle de la TSH doit être réalisé de préférence après 8 à 12 semaines de traitement puis la TSH doit être contrôlée tous les trois mois jusqu'à atteindre des valeurs stables.

L'objectif est d'atteindre une concentration de TSH comprise dans les valeurs normales, un contrôle annuel est ensuite suffisant. (8)

La lévothyroxine est une hormone à marge thérapeutique étroite. (10) C'est-à-dire que l'équilibre thyroïdien du patient peut être sensible à de très faibles variations de dose, cela peut se traduire par des fluctuations de la TSH, restant dans des seuils normaux, des hypothyroïdies ou des hyperthyroïdies. Cette sensibilité nécessite un ajustement minime de la posologie basée sur la modification du taux de TSH, par pallier de 12,5 microgrammes.

C/ Contexte :

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

L'ANSM a estimé que cet intervalle devait être resserré et harmonisé à 95-105% avec un surdosage maximum de 1% à la fabrication pour compenser les pertes de production. Elle a donc demandé au laboratoire Merck, titulaire de l'AMM en France, d'opérer ces modifications. (12) Celles-ci avaient pour objectif de réduire les fluctuations de la teneur en lévothyroxine d'un lot à l'autre, au sein d'un même lot, et ce, pendant toute la durée de conservation du produit. (13,14).

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

Aux pharmaciens, il était demandé d'écouler progressivement les stocks de l'ancienne formule (AF).

Le 27 mars 2017, le laboratoire Merck a commercialisé la nouvelle formule (NF) du Levothyrox®. Celui-ci se caractérisait par la suppression d'un excipient à effet notoire : le lactose, remplacé par du mannitol et de l'acide citrique comme conservateur. La substance active restait identique. Un changement de la couleur des boîtes et des blisters a été opéré afin de les harmoniser à l'échelle mondiale (13)

La commission de transparence de l'HAS a considéré que le service médical rendu par ces nouvelles présentations de Levothyrox® était important dans les indications de l'AMM, sans que celles-ci n'apportent d'amélioration du service médical rendu (ASMR V). Elle a donné un avis favorable à un remboursement à 65% et souhaité la mise à disposition de conditionnements en boîtes de 90 comprimés pour les dosages de 75 à 200 microgrammes de Levothyrox®, plus adaptés à la chronicité du traitement. (15)

Tableau I : Composition de Ancienne Formule (AF) et Nouvelle Formule (NF) :

Component	Amount per Unit (mg)	
	Former Formulation	Reformulation
Levothyroxine sodium	0.025-0.200*	0.025-0.200*
Maize starch	25	20
Gelatin	5	5
Croscarmellose sodium	3.5	3.5
Citric acid, anhydrous	-	0.85
Magnesium stearate	0.5	1
Lactose monohydrate	ad 100	-
Mannitol	-	ad 100

* Calculated on the anhydrous basis. The applied overages are not considered in this table.

Deux études de pharmacocinétique ont permis de démontrer la bioéquivalence entre les deux formulations. (16) Les dosages en substance active de la NF étaient conformes aux spécifications établies à péremption (95 -105%). L'adduit (réaction chimique d'addition de deux molécules distinctes) de la lévothyroxine avec l'acide citrique était retrouvé à des quantités nettement inférieures aux limites autorisées avec une bonne conservation de la substance active dans les comprimés (6 à 11 mois après fabrication).

Tableau II : Vérification de conformités par ANSM

LOT	N° ENREG.	Résultats titulaire (à libération)		Résultats ANSM		
		UNIFORMITE DE TENEUR VA ≤ 15,0 (moyenne des unitaires pour information – non spécifique)	DOSAGE GLOBAL Spécifications à libération 95,0 – 105,0 %	UNIFORMITE DE TENEUR VA ≤ 15,0	DOSAGE GLOBAL Spécifications à péremption 95,0 – 105,0%	Identification du mannitol
LEVOTHYROX 50 µg, comprimé sécable						
22598620	17-03366-03757	5,9 (97,8 %)	104,1 %	5,8	103,2 %	Positive
22883520	17-03354-03755	4,4 (100,5 %)	101,0 %	5,3	102,1 %	Positive
23338020	17-03365-03759	2,2 (100,5 %)	104,2 %	7,0	104,1 %	Positive
LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable						
22796020	17-03390-03793	4,0 (101,4 %)	102,0 %	4,0	101,2 %	Positive
22879821	17-03388-03791	5,0 (100,9 %)	101,9 %	5,8	103,1 %	Positive
22886820	17-03389-03792	4,2 (100,2 %)	102,8 %	4,5	102,7 %	Positive

Progressivement des milliers de témoignages de patients sont apparus dans la presse et les réseaux sociaux. Ils ont fait état de signalements de différents maux leur paraissant être en lien avec la NF.

Fin juin 2017, une première pétition récoltant 300 000 signatures a été mise en ligne (<http://www.asso-malades-thyroide.fr/wordpress/index.php/2017/08/18/signez-la-petition-contre-la-nouvelle-formule-de-levothyrox>) pour que les patients puissent revenir à l'AF.

9 000 déclarations d'effets secondaires sont remontées aux autorités sanitaires à l'aide de la plateforme « signalement-sante-gouv.fr ».

En août 2017, plusieurs plaintes sont déposées contre le laboratoire Merck pour « mise en danger de la vie d'autrui » dont celle de l'actrice Anny Duperey.

Parallèlement à cette mobilisation, de nombreux patients ont demandé à changer de traitement, en se faisant prescrire la lévothyroxine sous forme de gouttes. Les pharmaciens ont constaté une explosion des prescriptions de L-Thyroxine ® solution buvable, alors que celle-ci ne représentait que 1 % à 2 % des ventes auparavant. Pour éviter des risques de rupture de stock, l'ANSM a demandé le 31 août 2017 aux médecins et pharmaciens de réserver, « en priorité », ces produits aux enfants et aux patients présentant des troubles de la déglutition. (17)

Certains patients ont alors fait le choix d'interrompre totalement le traitement ou de se procurer l'AF en se rendant dans d'autres pays européens, à l'aide de pharmacies en ligne sur internet, voire en recyclant le traitement de leurs proches.

Mi-septembre 2017, Madame la Ministre de la santé a annoncé que l'AF du Levothyrox ® allait être accessible à partir du 2 octobre 2017 sous le nom de Euthyrox ® et que de nouvelles alternatives à celle-ci suivraient. (18)

Le lundi 16 octobre 2017, le laboratoire Sanofi a commercialisé la L-Thyroxin Henning ®, déjà présente en officine allemande depuis plusieurs années. Elle a été réservée, dans un premier temps, aux patients présentant des effets indésirables persistants avec le Levothyrox® NF. Cette spécialité a été disponible par le biais d'une importation depuis l'Allemagne de boîtes de 100 comprimés sécables de 25, 50, 100 et 150 µg. L'ordonnance devait spécifier le nom L-Thyroxin Henning ®.

Le 10 octobre 2017, l'ANSM a publié les résultats partiels d'une enquête de pharmacovigilance (surveillance des effets secondaires nocifs éventuels d'un médicament) faisant état de 0,6 % de

patients traités ayant déclaré un EI. Les signaux étaient connus et décrits sous Levothyrox ® AF et la plupart étaient en rapport avec une hypothyroïdie.

En novembre 2017, le tribunal de Grande Instance de Toulouse a condamné le laboratoire Merck à fournir « par le biais des circuits de distribution et de commercialisation, sans délai, le produit ancienne formule » du Levothyrox ® aux patients de Haute-Garonne qui l'ont réclamé, soit 25 des 90 plaignants.

Deux autres enquêtes de pharmacovigilance ont été publiées en janvier et juillet 2018 confirmant les résultats de la première : pas de nouveaux signaux et effets indésirables ni de facteurs de risque prédisposants.

On a estimé à 2,2 millions, le nombre de Français traité par Levothyrox ® nouvelle formule à la date du 04 juillet 2018.

D/Objectifs de l'étude :

L'ensemble de ces faits a pu réveiller le spectre d'une « polémique » sanitaire telle que décrite pour la Dépakine ® ou le Médiator ®.

Le médecin traitant étant souvent en première ligne pour répondre aux interrogations des malades, il nous a paru légitime de nous intéresser à la gestion de l'événement par les médecins et leurs patients.

L'objectif principal a été d'évaluer les pratiques des médecins dans la gestion du changement de formulation du Levothyrox ® en observant les prescriptions médicamenteuses.

L'objectif secondaire a été de tenter d'identifier une ou des populations de patients qui seraient plus enclins à signaler un effet de pharmacovigilance ou à demander une modification de leur traitement.

MATERIELS ET METHODES :

Nous avons conduit une étude descriptive quantitative rétrospective mono centrique au sein de la maison de santé de Nogaro dans le Gers (32) pour colliger l'ensemble des patients sous Levothyrox ® et les prescriptions médicamenteuses de leur médecin traitant.

A/ Données collectées :

1/ Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus l'ensemble des patients traités par Levothyrox ®, à l'exclusion des enfants, des patients présentant des troubles cognitifs ou en situation d'isolement social.

Les patients ont été considérés « perdus de vue » quand ils consultaient ponctuellement un médecin sans qu'un suivi ne soit assuré.

2/ Période de recueil

Nous avons choisi de recueillir les données des patients consultant à la MSP du mois de mars 2017 jusqu'au mois d'avril 2018, nous assurant ainsi de couvrir une période moyenne pour un renouvellement d'ordonnance.

B/ Méthode de recueil des données :

Une requête « Levothyrox ® » a été effectuée auprès du logiciel de la MSP : International Cross Talk Chorus ® (Aubière, France), permettant d'avoir accès à l'ensemble des patients sous Levothyrox ®.

Les données ont été recueillies depuis les dossiers médicaux informatiques de chaque patient et entrées dans une grille au format Microsoft Excel (Etats Unis). Elles ont été ensuite anonymisées en attribuant un numéro croissant pour chaque patient.

Conformément à la loi Jardé concernant les études rétrospectives, nous n'avons pas eu besoin de l'accord d'un comité de protection de personne. Néanmoins, nous avons fait la demande au Comité d'Ethique du Département de Recherche de l'Université Fédérale de Toulouse afin d'obtenir une autorisation auprès de la CNIL. Nous avons obtenu un avis défavorable. Le Dr DUPOUY Julie (MCU DUMG Toulouse) a néanmoins confirmé que nous n'avions pas besoin de cet accord pour conduire notre étude.

1/ Données générales :

Concernant les caractéristiques générales des patients à l'inclusion nous avons collecté :

- L'âge, le sexe, l'IMC
- L'indication du traitement par Levothyrox ® :
 - o Hypothyroïdie,
 - o Thyroïdectomie,
 - o Autre situation où il est nécessaire de freiner la TSH (goitre, nodules, et cancer thyroïdien)
- Les comorbidités auto immunes et/ou inflammatoires
- Les antécédents psychiatriques (épisode dépressif actuel ou ancien, traité ou non, troubles du sommeil, troubles anxieux, psychose chronique, troubles de l'humeur, addictions)
- Les antécédents cardiovasculaires (cardiopathie ischémique, trouble du rythme et insuffisance cardiaque)

2/ Eléments de suivi :

Données qualitatives :

- o Délivrance ou non d'une information par le médecin traitant
- o Interruption du Levothyrox ® NF par
 - Le médecin (traitant ou spécialiste)
 - Le patient lui-même
- o Recours à une autre présentation du Levothyrox ® AF sollicitée par le patient : en gouttes, utilisation du stock de l'AF, achats à l'étranger ou sur internet, avec leur posologie exprimée en microgrammes avant le mois d'octobre 2017
- o Recours à une spécialité alternative dès le mois d'octobre 2017
- o Apparition d'une symptomatologie potentiellement imputable au Levothyrox® et classement par organe

- Données quantitatives :
 - Posologie du traitement exprimée en microgrammes : quand le patient a bénéficié de plusieurs adaptations posologiques successives, il a été considéré comme appartenant au groupe « équilibre thérapeutique difficile à obtenir »
 - Dosage biologique de la TSH antérieure à mars 2017 et si possible lors de l'apparition de symptômes inhabituels sinon au mois de septembre 2017, (normes du laboratoire d'Aire sur l'Adour 0,5 – 5 mUI/L).

C/ Analyse Statistique :

L'analyse statistique a exclu les patients décédés et perdus de vue. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel GraphPad Prism version 7.0d (La Jolla, Californie, Etats Unis). Le test de Shapiro Wilk a été utilisé pour vérifier que l'ensemble des valeurs continues répondaient à une loi Normale. Les caractéristiques générales de la population et des sous populations ont été décrites avec leur moyenne et écart type, et la comparaison des moyennes a été effectuée à l'aide du test de Student. Les variables qualitatives ont été exprimées en nombre et pourcentage. Le test de Fischer a été utilisé pour déterminer l'indépendance des variables aléatoires. Les résultats étaient significatifs si $P < 0,005$.

RESULTATS :

A/ Diagramme de flux de l'étude :

365 patients parmi les 6513 patients suivis à la MSP, ont été traités par Levothyrox® entre le mois de mars 2017 et avril 2018, soit 5,6% de cette population.

17 ont été exclus en raison de troubles cognitifs ou d'isolement social.

Dans cette période d'observation, 4 patients sont décédés et il été constaté 20 « perdus de vue ».

Au total nous avons inclus 324 patients.

B/ Caractéristiques de la population étudiée :

1/ Caractéristiques générales :

L'âge moyen à l'inclusion était de 63 ans \pm 15 ans. La sex-ratio était de 0,15 (n= 275 femmes (85%), 49 hommes (15%)). L'IMC moyen était de 28,3 kg.m⁻² (écart type de 8,6 kg.m⁻²). Les antécédents psychiatriques étaient présents chez 30% des patients (n = 96) avec des troubles tels que l'anxiété (16%), la dépression (57%), la bipolarité (2%), les troubles du sommeil (9,4%), les psychoses (2%) et les addictions (3%). Les comorbidités auto immune et/ou maladie inflammatoire étaient présentes chez 7% (n = 20) des patients, les antécédents cardiovasculaires chez 13% (n = 42) des patients.

2/ Concentration plasmatique de la TSH us :

La valeur moyenne initiale de la TSH était de 2,08 mUI/L (écart type : 2,06 mUI/L) et de 2,306 (écart type : 2,312 mUI/L) à la fin du suivi soit une augmentation non statistiquement significative de 0,22 mUI/L (35%, $P = 0,45$) de la concentration moyenne en TSH

Dans le tableau ci-après sont résumées les principales caractéristiques de la population initiale.

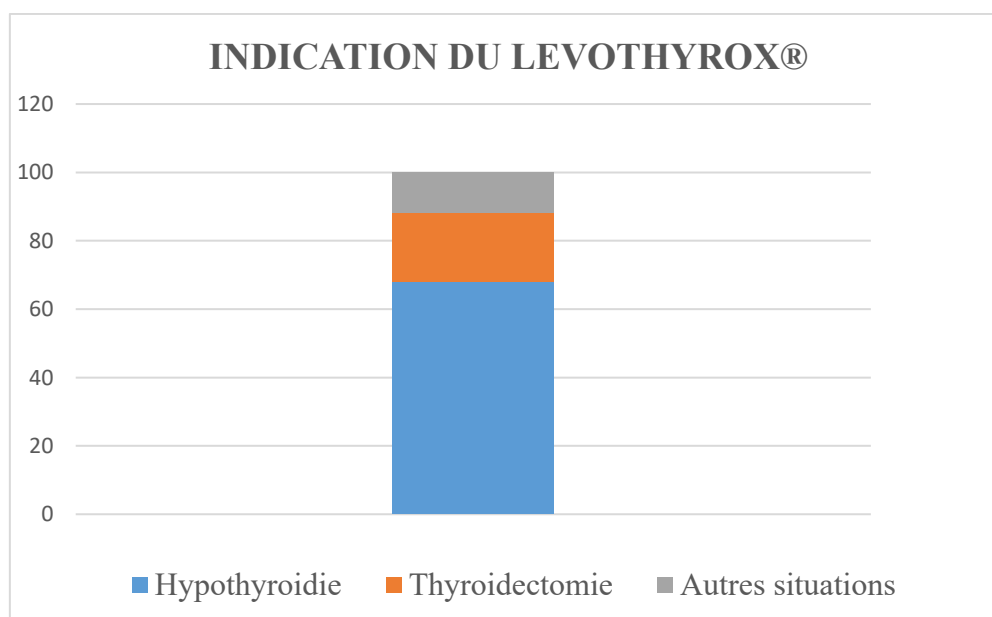
Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population traitée par LEVOTHYROX®

	Nb (%) 324 Patients
Age (ans, SD)	63
Sexe (n, %)	275 femmes (85%), 49 hommes (15%)
IMC moyen	28,3
Comorbidités psychiatriques (n, %)	96 (30%)
Comorbidités auto immunes (n, %)	20 (7,3%)
Antécédents cardiovasculaires (n, %)	43 (13,2%)
Dosage moyen TSH avant mars 2017 (mUI/L)	2,082
Dosage moyen TSH en cours de suivi (mUI/L)	2,306

3/ Indication initiale du Levothyrox :

La lévothyroxine sodique a été prescrite initialement dans 70% des cas pour une hypothyroïdie, dans 20 % des cas par suite d'une thyroïdectomie et 10 % des cas dans toutes autres situations où il était nécessaire de freiner la TSH (goitre, nodules et cancers).

Figure 1 : Histogramme de répartition de l'indication du Levothyrox :



C/ Répartition des effets indésirables :

1/ Prévalence des Effets Indésirables :

105 (32%) patients ont cumulé un total de 159 effets indésirables, soit une moyenne de 1,51 par patient.

2/ EI les plus rencontrés et répartition totale :

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : **l'asthénie (23%)**, **les symptômes neurologiques/ORL (22%)**, (regroupés car les vertiges peuvent avoir une origine centrale ou périphérique) **et les symptômes psychiatriques (20%)**.

Tableau 2 : Répartition totale des EI par classe d'organe :

EFFETS INDESIRABLES (Nb)	Nb (%) : 159
Cardiovasculaires	11 (6,91%)
Palpitations : 9 HTA : 2	
Neurologiques et ORL	35 (22%)
Vertiges : 19 Acouphènes : 2 Céphalées : 13 Tremblements : 1	
Digestifs	11 (6,9%)
Constipation : 6 Diarrhées : 2 Vomissements : 1 Épigastralgies : 2	
Généraux	46 (29%)
Asthénie : 31 Amaigrissement : 5 Frilosité : 2 Prise de poids : 5 Sueurs : 1 Bouffées de chaleur : 2	
Ostéoarticulaires	11 (6,9%)
Myalgies : 10 Arthralgies : 1	
Psychiatriques	32 (20,1%)
Troubles du sommeil : 9 Irritabilité : 6 Anxiété : 10 Dépression : 6 Anorexie : 1	
Cutanées	10 (6,3%)
Alopécie : 9 Prurit : 1	
Hyperthyroïdie	3 (1,8%)

3/ Amélioration/Disparition des EI :

15 % (n = 16) des patients ont déclaré une amélioration/disparition de leurs effets indésirables en cours de suivi.

D/ Les prescriptions médicamenteuses :

1/ Prescriptions médicamenteuses et interruption de traitement :

A partir du mois de novembre 2017, 20 % des patients (n = 66) ont eu une prescription d'une nouvelle spécialité alternative à base d'hormones thyroïdienne de synthèse.

Sur les autres prescriptions (n = 258), était mentionnée la DCI seule, soit lévothyroxine sodique.

Les spécialités les plus utilisées étaient : la L-Thyroxin Henning ® (40 patients), l'Euthyrox ® (18 patients), la L-Thyroxin ® solution buvable (2 patients), le Thyrofix ® (1), l'homéopathie (1).

Durant la période de suivi, nous avons constaté 4 interruptions volontaires et définitives de traitement.

2/ Initiateur du changement de spécialité :

Dans la majorité des cas (n = 63), la décision de changer de traitement vers une spécialité alternative s'est faite à l'initiative du médecin traitant.

2 patients ont fait la demande auprès de leur médecin traitant d'opérer le changement.

1 patient a vu sa spécialité changer à la demande de l'endocrinologue.

3/ Recours à une autre présentation :

Les données étaient insuffisantes concernant les items : utilisation de stock de l'ancienne formule, achats à l'étranger ou sur internet ou utilisation de stocks de proches, pendant la période de suivi.

4/ Remise d'une information par le médecin traitant :

L'information donnée par le médecin traitant, orale ou écrite, sur le changement de formulation n'a pas été tracée dans les dossiers médicaux de façon exploitable.

5/ Caractéristiques de la population ayant eu recours à une spécialité alternative :

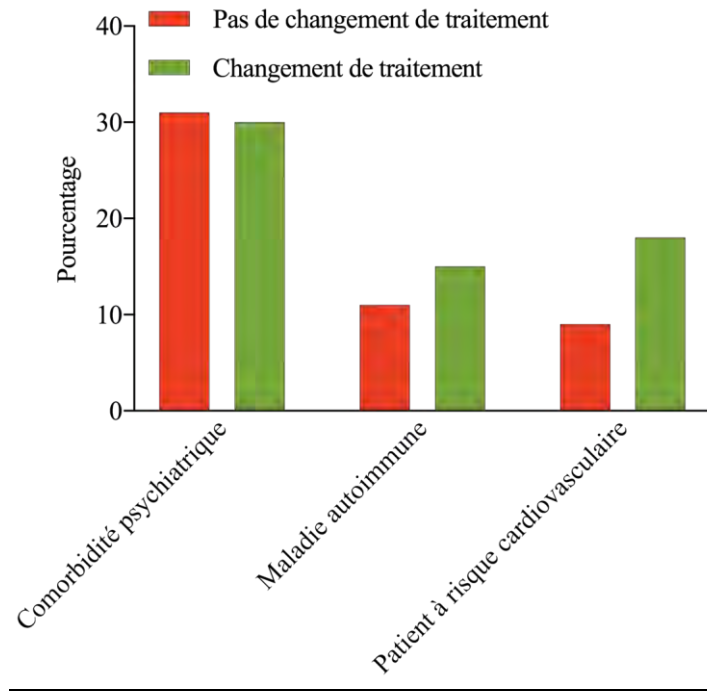
Aucune différence statistiquement significative n'existait entre ce groupe de patient et celui ayant eu recours à la DCI concernant l'âge, le sexe, l'IMC, les antécédents psychiatriques, de maladie inflammatoire, les valeurs biologiques de la TSH us avant mars 2017 et l'indication initiale du traitement.

Tableau 3 : Comparaison des effectifs avant changé de traitement :

	<i>DCI</i>	<i>N.Spécialités</i>	<i>P</i>
Age (ans, ± SD)	62,55 (16,41)	63,52 (13,71)	0,56
Ratio de sexe (%)	0,16	0,14	0,65
IMC (kg.m ² , ± SD)	28,66 (10,53)	28,01 (6,727)	0,62
ATCDT psy (%)	31	30%	0,90
ATCDT MAI (%)	11	15%	0,24
ATCDT A risque (%)	9	18	0,013*
TSH moyenne avant (mUI/L, ± SD)	2,16 (2,15)	1,98 (1, 95)	0,46
TSH moyenne après (mUI/L, ± SD)	2,13 (2,05)	2,49 (2, 56)	0,18*
Equilibre thérapeutique difficile (%)	9	20,0	0,007**
Survenue d'EI (%)	43	62	0,0062**

18 % de patients présentaient des antécédents cardiovasculaires dans la population traitée par les nouvelles spécialités alternatives versus 9% dans le groupe DCI ($P = 0,013$).

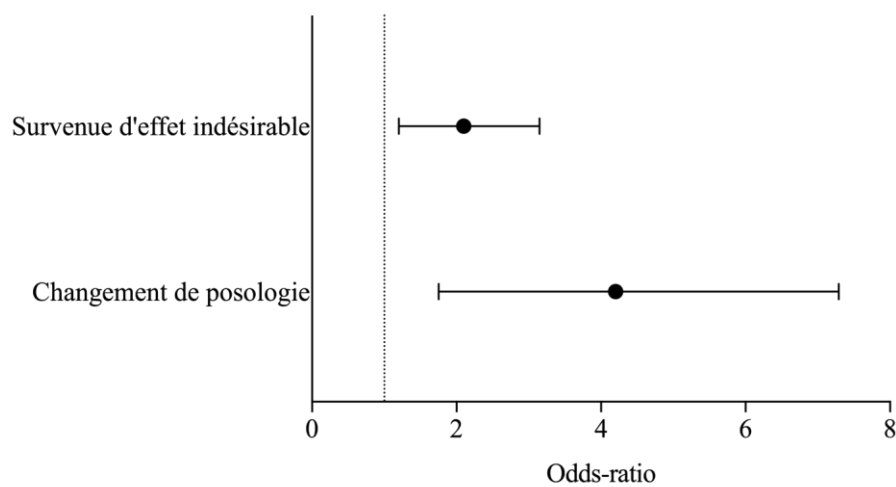
Figure 2 : Histogramme de répartition des comorbidités :



20 % des personnes ayant un équilibre thérapeutique difficile à atteindre ont eu recours aux spécialités substitutives (VS 9% $P = 0,0071$, OR : 4, 2 IDC : 1,8 – 7,5).

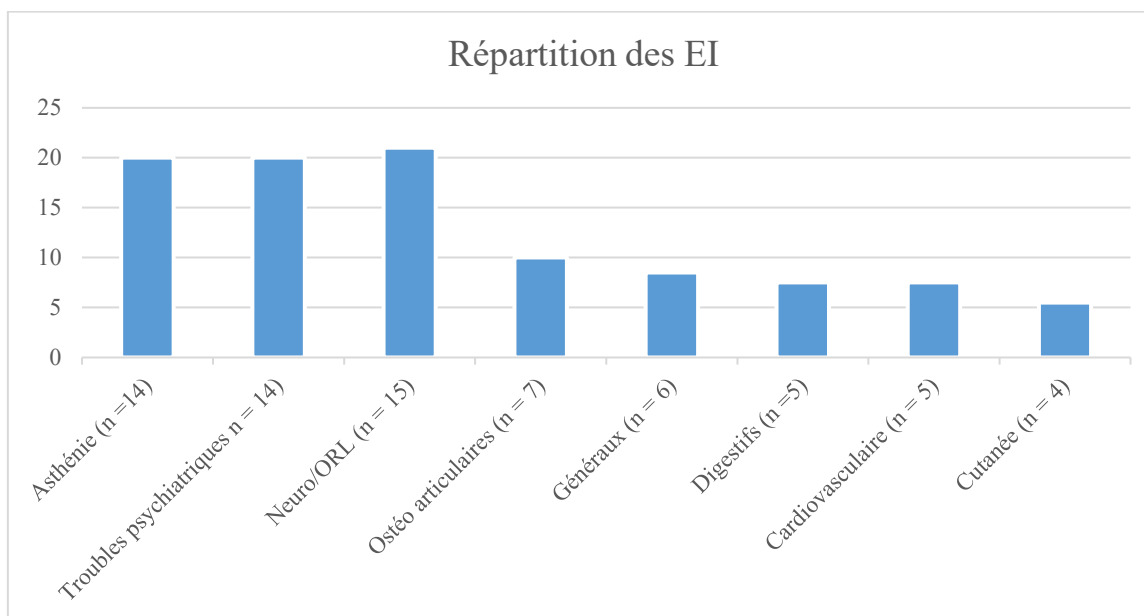
62 % des patients avaient préalablement déclaré un EI ($P = 0,0062$) vs 43%, pour un total de 70 EI et une moyenne de 1,8 EI par patients

Figure 3 : Boite à moustache : Population ayant recours à une spécialité substitutive



6/ Effets indésirables :

Figure 4 : répartition des EI chez les patients ayant eu recours à une nouvelle spécialité :



Parmi les 66 patients ayant eu recours à une nouvelle spécialité, près d'un quart (n = 10) des patients ont déclaré une amélioration/disparition de leurs effets indésirables après ce changement.

L'ensemble des patients ayant interrompu définitivement leur traitement (n = 4) n'avaient pas présenté d'effets indésirables précédemment.

Les 2 patients ayant demandé un changement de leur traitement auprès de leur médecin généraliste n'ont pas eu d'effet indésirable préalable.

Le patient dont le traitement a été modifié par l'endocrinologue, présentait un déséquilibre biologique majeur en faveur d'une hyperthyroïdie malgré plusieurs adaptations de posologie. La spécialité prescrite a été la L Thyroxin Henning ®.

E/ Description de la population présentant des effets indésirables :

1/ Caractéristiques de la population souffrant d'effets secondaires

Les caractéristiques générales de la population présentant des EI ne différaient pas de la population saine concernant l'âge, le sexe, l'IMC (de même pour la répartition entre les tranches d'IMC), les antécédents auto immuns et/ou de maladie inflammatoire, les cardiopathies et l'indication initiale du traitement.

Tableau 4 : Comparaison de la population présentant des EI vs Absence d'EI :

	<i>Indemne</i>	<i>EI</i>	<i>P</i>
Age (ans, ± SD)	62,76 (15,29)	63,54 (14,96)	0,66
Ratio de sexe (%)	16,44	12,38	0,34
IMC (kg.m ⁻² , ± SD)	28,63 (9,859)	27,63 (5,36)	0,48
ATCDT psy (%)	26	40	0,009 **
ATCDT MAI (%)	12	14	0,47
ATCDT Cardiovasculaires (%)	14	13	0,86
TSH moyenne avant (mUI/L, ± SD)	2,10 (1,88)	2,03 (2,42)	0,09
TSH moyenne après (mUI/L, ± SD)	2,08 (1,63)	2,75 (3,24)	0,03 *
Equilibre thérapeutique difficile à maintenir (%)	9	20,0	0,0071 **
Changement de traitement (%)	13	37	<0.0001 ****

Les comorbidités psychiatriques étaient plus fréquentes dans le groupe de patients ayant déclaré des effets indésirables (40 % $P = 0,0098$, vs 26%).

Il n'existait pas de trouble psychiatrique spécifique associé à la déclaration d'un EI.

Figure 4 : Histogramme de répartition des comorbidités chez les patients présentant des

EI :

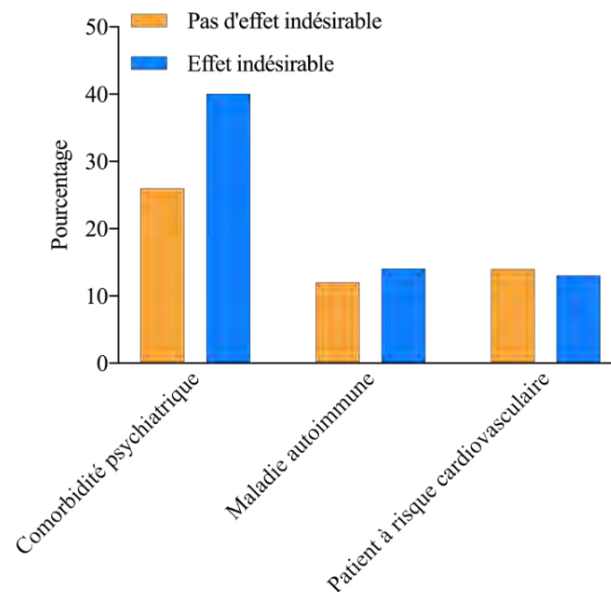


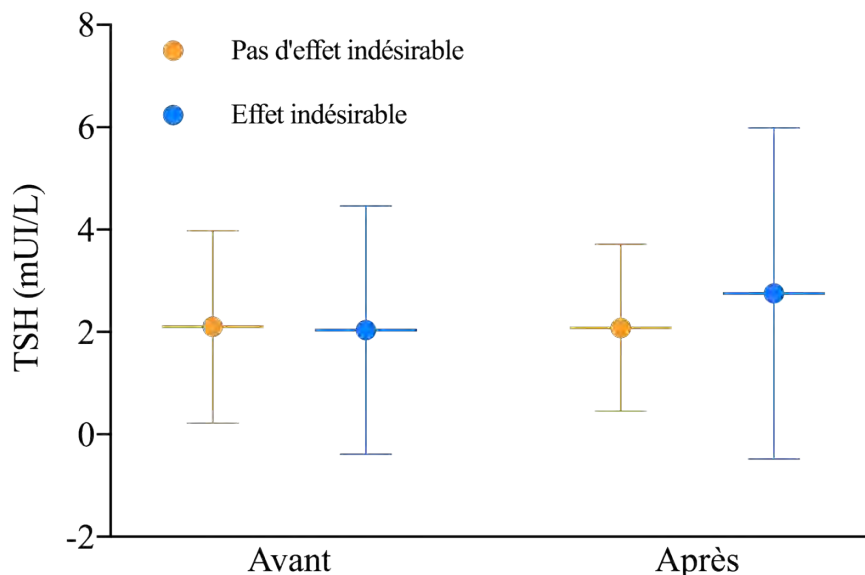
Tableau 5 : Répartition des antécédents psychiatriques :

COMORB PSY	RAS %	EI %	<i>P</i>
EDM	35	25	0,0949
Anxiété	11	7	0,6064
Bipolarité	3	3	0,3935
Psychose	1	1	0,5438
Addiction	2	1	>0.9999
Tb sommeil	4	5	0,1557
TOTAL	56	42	0,0098

2/ Concentration plasmatique de la TSH us

Il a été noté une élévation statistiquement significative de la TSH au moment des EI/ au mois de septembre 2017 de 0,7 mUI/L (2,08 mUI/L vs 2,75 mUI/L, $P = 0,034$) soit une élévation de 35 %.

Figure 5 : Boîte à foret de la concentration moyenne en TSH us antérieure puis 6 mois après (ou au moment de la survenue d'EI)



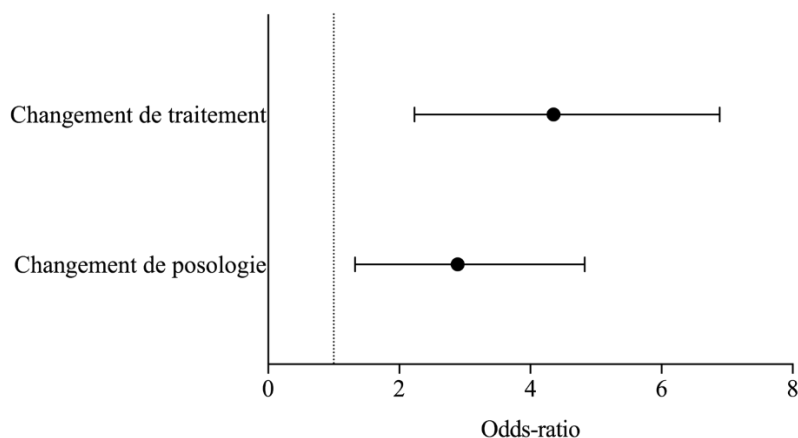
14 patients (14 %) ont présenté une perturbation du bilan thyroïdien en dehors des normes du laboratoire au moment de l'apparition des effets inhabituels. **L'hypothyroïdie biologique était plus importante dans le groupe de patients présentant des EI (16 % VS 13%, $P = 0,0112$).**

3/ Observations thérapeutiques

Chez les patients présentant des EI, il y avait plus de patients dont l'équilibre thérapeutique était difficile à atteindre (20 %, $P : 0,0071$) associé à un OR de 2,4 VS 9%.

Dans le groupe de patients ayant déclaré un EI, il y a eu plus de recours à des alternatives thérapeutiques (n = 39, 37%, $P < 0,0001$) associé à un OR de 4,3.

Figure 6 : Observations thérapeutiques :



4/ Recherche de facteurs de risques en lien avec la déclaration d'un EI :

Selon l'indication initiale du traitement :

- Hypothyroïdie : 0,86 Intervalle de confiance (IDC) : 0,52 – 1,41
- Thyroïdectomie : 1,31 IDC : 0,73 – 2,31
- Autre situation : 0,93 IDC : 0,45 – 1,88

Selon l'IMC :

- IMC 18,5 : OR : 2,23 IDC 0,34 – 14,47
- 18,5 < IMC < 24,9 : 0,85 IDC : 0,41 – 1,71
- 24,9 < IMC < 29,9 : 0,91 IDC : 0,45 - 1,90
- IMC > 30 : 1,13 IDC : 0,60 – 2,20

Selon les antécédents :

- **Antécédent psy : OR : 1,94 IDC : 1,20 - 3,13**
- Antécédent de cardiopathies OR : 1,08 IDC 0,54 – 2,15
- Absence d'antécédents médicaux OR : 0,81 IDC 0,47 – 1,41
- Antécédent de maladie auto immune : OR : 1,32 IDC 0,68 - 2,66
- **Equilibre thérapeutique difficile : 2,4 IDC : 1,5 - 5**

DISCUSSION :

A/ Forces et Limites de notre étude :

Des études de pharmacovigilance ont été réalisées à partir de l'été 2017 afin de répondre aux interrogations des patients et des professionnels de santé. En revanche peu d'enquêtes se sont intéressées à l'attitude des médecins généralistes et des patients. Notre étude a été la plus importante au moment où nous avons décidé de l'initier, concernant ce changement de formulation. Nous nous sommes intéressé aux facteurs de risques d'apparition d'effets indésirables ainsi qu'aux profils de patients pouvant être enclins à demander une modification de traitement, pistes envisagées par l'ANSM lors de ses études de pharmacovigilance (19) ,

Réalisée au sein d'une MSP, notre étude a permis de constituer un registre de patients, ce qui représente un effectif important au sein d'une population rurale.

Elle rentre dans le cadre des exigences d'une maison de santé pluridisciplinaire telles que fixées par le Ministère de Santé Publique dans la formation des jeunes médecins. (20)

Il existe cependant plusieurs limites à notre étude. En premier lieu, nous avons réalisé une étude rétrospective : du fait d'un manque d'homogénéité des informations contenues dans les dossiers médicaux des patients (praticien dépendant), le recueil des données a pu être incomplet.

Pour étayer les caractéristiques de notre population, nous aurions pu nous intéresser aux catégories socio professionnelles.

B/Discussion des principaux résultats :

1/Caractéristiques de la population initiale :

Notre population de patient sous Levothyrox ® représente 5,6 % des patients de la MSP. La prévalence de patients traités en France était de 4,10% en 2012. (7)

Le Levothyrox ® a été prescrit pour 3,4% de la population de la MSP dans l'indication de l'hypothyroïdie vs 1 à 2 % dans la population française et pour 1% des patients dans les indications de nodules et cancers vs 1 à 10/100 000 chez l'homme et de 2,5 à 20 / 100 000 chez la femme.

Ces résultats pourraient souligner un surtraitement dans notre population.

Les caractéristiques sur l'âge et le sexe sont similaires à la population française. Nous n'avons pas retrouvé de façon constante de données concernant l'IMC dans la population générale sous Levothyrox ®.

2/ Les prescriptions médicamenteuses :

Sur la période d'étude, nous avons relevé un changement de prescription de la nouvelle formule vers une nouvelle spécialité alternative dans 20 % des cas.

Dans ces 20%, il y avait deux fois plus de patients présentant des antécédents cardiovasculaires et trois fois plus de patients dont l'équilibre thérapeutique était difficile à atteindre précédemment par rapport au groupe n'ayant pas changé de spécialité.

On peut expliquer ce résultat par une plus grande vigilance apportée par les médecins traitants suite au courrier de l'ANSM préconisant une surveillance de ces patients.

La prévalence des EI était plus importante dans le groupe de patient ayant eu recours par la suite à une nouvelle spécialité (62%). Il est légitime pour le médecin généraliste d'avoir recours à des alternatives thérapeutiques lorsque la tolérance médicamenteuse d'un traitement est mauvaise, d'autant que, pour un quart d'entre eux, une amélioration significative a été constatée après ce changement.

Le manque de données concernant l'information écrite ou orale, l'utilisation du stock de l'AF, le recours à un traitement étranger, limite nos conclusions et nécessiterait des investigations complémentaires.

3/Caractéristiques de la population concernée par les EI :

Nous avons comparé les résultats de notre étude à celles réalisées par le comité technique du laboratoire Merck aux mois octobre 2017, janvier 2018 et juillet 2018 dans le cadre de la pharmacovigilance.

Le tableau ci-après résume les principales caractéristiques des 2 études.

- **Résultats principaux :**

	Notre étude	Enquête de pharmacovigilance
Age (ans)	63	53
Sexe (%)	88 % de femmes	91% de femmes
Prévalence EI (%)	32	0,6
Nombre moyen EI	1,51	5

La durée de recueil était sensiblement identique.

Les caractéristiques générales des populations étaient similaires sur le sexe, elles différaient sur l'âge, de 10 ans environ. Cette différence (âge plus élevé) dans notre étude peut s'expliquer par un âge moyen de la population de Nogaro supérieur aux moyennes françaises, comme nous pouvons le voir sur le tableau ci-dessous. (21) (22)

Tableau II : Population par grandes tranches d'âges

Tranche d'âge	% à Nogaro	% En France
Ensemble	100	100
0 à 14 ans	13,6	18,2
15 à 29 ans	15,9	17,6
30 à 44 ans	12,7	18,6
45 à 59 ans	17,8	20,1
60 à 74 ans	18,1	15,5
75 ans ou plus	21,8	13,7

- **Prévalence des EI :**

Nous avons constaté un taux de signalement d'EI de 32 % versus 0,6 % (7) dans les études du laboratoire Merck.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette différence :

Absence d'homogénéité dans la tenue des dossiers médicaux : Nous avons souhaité retenir chaque symptôme du spectre des EI du Levothyrox® comme étant un véritable EI de la NF. Cependant, si certains médecins ont précisé un possible lien, de nombreux dossiers ne le mentionnaient pas ou n'évoquaient pas d'autres origines possibles à l'apparition de ces signes cliniques. Des études menées dans des pays anglo-saxons (relevés d'enregistrement audiovisuels, ou entretiens de patients en post consultation) mettent en évidence des insuffisances dans la documentation des traitements et des examens prescrits, des gestes médicaux réalisés. Les données contenues dans les dossiers sont "à usage interne" : les médecins utilisent les dossiers comme aide-mémoire, et notent les informations qu'ils estiment nécessaires pour la suite de la prise en charge, sans se soucier de transcrire fidèlement les actions qu'ils accomplissent. (23)

Dans une étude rétrospective, cette absence de données a pu majorer les chiffres des effets indésirables recensés.

Iatrogénie

- Nous n'avons pas recherché l'introduction d'une autre thérapeutique au potentiel iatrogène pendant la période de l'étude.
- Notre méthodologie n'a pas permis pas de savoir quelle est la proportion de patients présentant des effets indésirables sous l'AF comparativement à la NF. Les renouvellements d'ordonnance ont pu être réalisés tous les 6 mois à 1 an pour les patients le mieux équilibrés, il est tout à fait possible d'avoir comptabilisé des effets secondaires liés à l'AF puisque celles-ci a été délivrée jusqu'à plusieurs mois après le début de l'étude.
- Parmi les patients ayant changé de spécialité, seuls un quart ont ressenti une amélioration/disparition de leurs symptômes inhabituels, les spécialités substitutives présentant également des effets indésirables semblables à la nouvelle formule. Là aussi, certains effets indésirables des nouvelles spécialités ont pu être comptabilisés. (19)

L'inobservance ou la mauvaise observance thérapeutique : il n'a pas été possible de quantifier l'inobservance thérapeutique. Des études longitudinales en interrogeant directement les patients permettraient de vérifier ce point.

Les EI ont un caractère souvent subjectif.

- **Répartition des EI par SOC :**

Le nombre moyen d’EI signalés par les patients a été plus important dans l’enquête de pharmacovigilance (5 en moyenne, vs 1,5). L’analyse globale des EI a montré une similitude de la répartition des EI à l’exception de la fréquence de notification des symptômes ORL et psychiatriques qui était plus importante dans notre étude.

Tableau III : Répartition des EI entre les 2 enquêtes

	Notre étude (%)	Enquête de pharmacovigilance (%)
Généraux	29	17,2
Psychiatriques	20	13,6
Nerveux	9	12,7
Gastro intestinaux	7	11,1
Musculo squelettiques	7	8,1
Cutanée	6	7,6
ORL	13	5,8
Cardiovasculaire	7	2,4

- **Des comorbidités comme facteurs de risques de déclarer un EI ?**

L’analyse des données de pharmacovigilance réalisée par l’ANSM n’a pas permis d’identifier d’éventuels patients à risque sans proposer d’hypothèse à la survenue de ces effets. (24)

En opposition, **nous avons mis en évidence que la prévalence des antécédents psychiatriques était plus importante chez les patients déclarants des EI sans toutefois noter de différence dans la répartition des troubles psychiques.** On pourrait expliquer ce dernier résultat par le faible effectif au sein de chaque trouble.

L’analyse des EI a montré une prépondérance de symptômes d’origines ORL et/ou neurologique aspécifiques et généraux aussi décrits dans les effets indésirables de certains psychotropes.

Le rôle des comorbidités psychiatriques dans la déclaration d’EI serait donc à pondérer avec une potentielle polymédication par traitement psychotrope.

- **Elévation significative de la TSH us :**

Nous avons mis en évidence que la TSH us a été significativement plus importante dans le groupe de patient présentant des EI avec une ascension de 0,7 µmol/L, restant cependant dans les normes du laboratoire.

Or, dans la littérature, il est décrit que les taux de TSH sériques varient quotidiennement (jusqu'à environ 50% des valeurs moyennes) et au sein même de la journée (jusqu'à 40% à la même heure de la journée) (25).

Il ne nous a pas été possible de déterminer systématiquement à quel moment de la journée a été réalisé le prélèvement sanguin. Une étude prospective standardisée permettrait de préciser ce résultat. Ainsi, les variations des valeurs sériques de TSH dans la plage normale allant de 40% à 50% ne reflètent pas nécessairement un changement de statut thyroïdien, du moment que les valeurs restent dans les normes. (3)

C/ Pistes de réflexion :

1/ Des questions autour de la composition chimique du Levothyrox ® NF

La dextrothyroxine : En juillet 2018, une molécule a fait débat auprès de l'AFMT qui retrouve, selon une étude interne, la présence de la dextrothyroxine dans le Levothyrox ® NF. (26)

Cette molécule, utilisée dans les années 70 à visée hypolipémiante a été retirée du marché en raison de nombreux effets secondaires. Aussi la teneur en principe actif serait bien inférieure aux spécificités en vigueur. (27).

En réponse, l'ANSM vérifie la pureté énantiomérique de la teneur en lévothyroxine contenue dans AF et NF et retrouve la présence de dextrothyroxine à l'état de traces. (28)

Le Mannitol est utilisé en pratique courante comme par exemple dans le Bisoprolol ®, Modopar ®, Zomigoro ®, Xatral®, Paroxétine ®....

L'acide citrique est utilisé comme conservateur en pratique courante comme par exemple dans la Simvastatine ®, le Clopidogrel ®...

Acide citrique et mannitol sont utilisés conjointement dans le Dafalgan ®, l'Aspirine ®, la vitamine C, le Mopral ®... (29)

Aucune de ces dernières spécificités biochimiques ne permettrait d'avancer d'autres hypothèses quant à la survenue des effets indésirables puisqu'ils n'auraient jamais fait l'objet d'une polémique sanitaire, ce qui n'est pas le cas des statines et de leurs effets indésirables musculo tendineux.

2/ Effet Nocebo

L'effet nocebo (conviction de la nocivité d'un traitement ou d'une intervention médicale) pourrait déclencher des symptômes. Cet effet pourrait être expliqué par une perte de l'effet placebo inhérent à tout médicament. La confiance dans un médicament à base de lévothyroxine, qui permet de vivre sans thyroïde, doit être élevée. Or le doute lié à ce changement de formule et la médiatisation de la survenue de symptômes inhabituels chez des personnes à priori sans risque particulier et/ou sans dysthyroïdie biologique, ont peut-être pu altérer cet effet placebo et provoquer des symptômes ou en aggraver.

3/ Etait il possible d'anticiper cette polémique ?

Que disent les recommandations internationales ? La prescription de lévothyroxine, ou alternativement le maintien de la même préparation générique est conseillé. Les changements entre les produits de lévothyroxine pourraient entraîner des variations de la dose administrée et devraient généralement être évitées pour cette raison. (30) (31)

Une situation similaire au passage aux génériques en 2011 : Le même type d'effets a été mis en évidence lors d'une enquête de pharmacovigilance ouverte en 2011 pour décrire les effets survenus lors de la substitution de Levothyrox® par les génériques lorsque les premiers génériques sont arrivés sur le marché. Depuis cette date, en France, LEVOTHYROX® se trouve en situation de monopole.

Le cas Néozélandais : En 2007, en Nouvelle Zélande, le laboratoire GSK qui avait le monopole sur la Lévothyroxine, commercialisée sous le nom de Eltroxine ® a changé son lieu de fabrication et à cette occasion le lactose a été supprimé de la formule. S'en suivra un afflux massif de notifications pour effets indésirables. La plupart étaient en rapport avec une dysthyroïdie et certains effets sont inattendus.

Medsafe (autorité néo-zélandaise de sécurité des médicaments et des dispositifs médicaux) a effectué différents tests constatant que la nouvelle formulation contenait les ingrédients

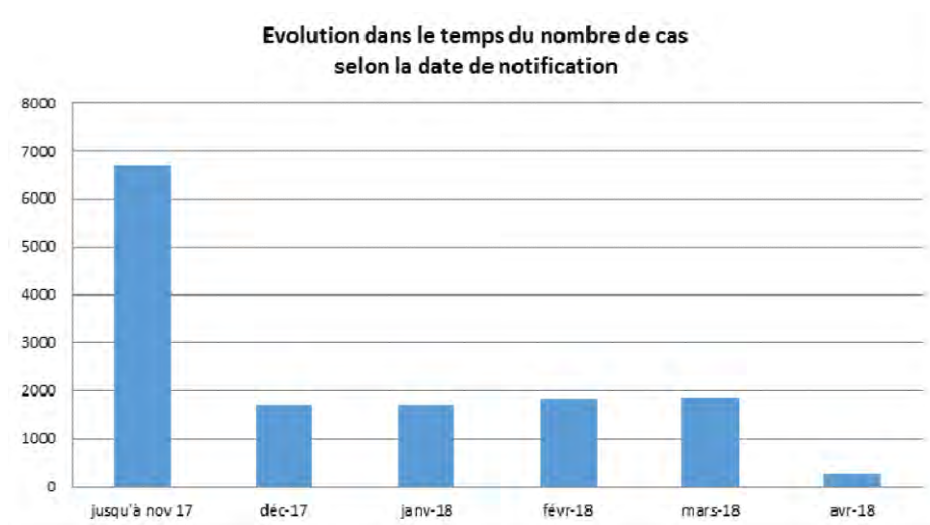
répertoriés par l'entreprise, avait les mêmes niveaux de lévothyroxine que l'AF, et que les deux molécules étaient bio équivalentes. Peu de temps après, Medsafe annonça qu'elle mettait à dispositions d'autres alternatives.

Différents facteurs ont été explorés par les auteurs pour expliquer cet afflux de signalement : socioéconomiques, pharmaceutiques, pharmacodynamiques...

Un rapport anglais concluait qu'il n'y avait pas d'explication simple à cet afflux massif de notifications, et soulevait l'insuffisance d'information données aux professionnels de santé et aux patients, les problèmes d'observance induits et l'influence des médias (MHRA 2009). Les solutions envisagées étaient les suivantes : améliorer la qualité des notifications ; s'appuyer sur les avis d'un comité d'experts indépendants pour la gestion du risque. (32)

D/ Les enjeux :

Alternative thérapeutique initiale : l'apparition de la NF du Levothyrox[®] s'est faite en parallèle d'un écoulement progressif des stocks de l'AF sans recours à d'autres alternatives thérapeutiques. On peut observer sur la figure ci-dessous (24) que le nombre de notification a diminué à partir du mois de novembre, conjointement à la mise sur le marché de nouvelles spécialités à base de lévothyroxine. (18)



NB : Avril 2018 : données arrêtées au 17/04/2018.

Amélioration de la qualité de l'information transmise au patient : l'exemple belge

Le 1^{er} janvier 2015, la L Thyroxin Chirsitaens ® a vu sa formulation changer.

On a pu s'apercevoir que le médecin ET le patient avaient reçu une information claire et explicite. La lettre adressée par le laboratoire portait un encadré rouge mettant en garde les professionnels de santé. Sur la boîte du médicament, il était clairement explicité qu'il s'agissait d'une nouvelle formule et à l'intérieur de celle-ci, un communiqué était fourni. Ainsi, le pharmacien pouvait aussi préciser au patient les précautions à prendre. Aucun emballage médiatique n'a été rapporté. (33)

La différence principale réside dans le fait que cette nouvelle formule contenait toujours du lactose, ce sont donc d'autres excipients qui étaient remplacés.

Ainsi, on peut s'interroger sur l'absence initiale de ces mentions sur les boîtes de médicaments par ANSM. Actuellement, sa Directrice Adjointe ne semble pas voir l'intérêt de s'adresser directement au patient, préférant responsabiliser les médecins et pharmaciens.

Importance du rôle des médias et des lanceurs d'alerte sur le niveau d'observance thérapeutique et le niveau de signalement des EI

On pourrait également se poser la question de l'observance thérapeutique et du signalement des EI à la suite de la médiatisation importante des notifications. Il serait intéressant de mener une étude sur l'influence des médias sur le niveau d'observance des patients et leur conduite et son rôle sur la fréquence des signalements.

CONCLUSION :

La commercialisation du Levothyrox ® nouvelle formule en mars 2017 ayant pour but de garantir une teneur constante en lévothyroxine au sein d'un même lot durant toute la période de conservation du produit, s'est suivie d'un afflux massif de signaux en rapport avec des effets indésirables.

Les médecins ont été plus vigilants chez les patients présentant des antécédents cardiovasculaires et dont l'équilibre thérapeutique était difficile à atteindre précédemment, respectant donc les préconisations contenues dans la lettre d'information de l'ANSM sur la NF.

Bien que plusieurs études de pharmacovigilance ne mettent pas en évidence de facteurs de risques significatifs, notre étude met en avant que les populations présentant des antécédents psychiatriques au sein de la population étudiée sont plus susceptibles de déclarer un EI, sans que se détache un trouble psychique en particulier.

La plupart des EI déclarés sont bénins et connus avec l'AF.

Le changement de formulation s'accompagne d'une augmentation des valeurs moyenne de la TSH us sans perturbation de l'équilibre thyroïdien du patient.

L'observance thérapeutique et le comportement des patients sont-ils influencés par le rôle des médias ? Des études longitudinales prospectives permettrait d'avancer de nouvelles hypothèses en ce sens.

Aurait-il été possible d'anticiper cet événement médiatique et sanitaire par l'amélioration de la qualité de l'information transmise aux professionnels de santé et aux patients par les autorités sanitaires ?

BIBLIOGRAPHIE :

1. Clinicien enseignant en cabinet médical: méthodes d'enseignement. PrimaryCare. 28 oct 2015;15(20):362-5.
2. Société Française Endocrinologie HAS 2007-hypothyroïdie frustrée, disponible sur www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hypothyroïdies_frustees_-_recommandations_vf.pdf.
3. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Thyroid. déc 2012;22(12):1200-35.
4. Garber J, Cobin R, Gharib H, Hennessey J, Klein I, Mechanick J, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocr Pract. 1 nov 2012;18(6):988-1028.
5. SFEndocrino [Internet]. [cité 25 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.sfendocrino.org/article/399/item-248-ndash-hypothyroïdie>
6. Hormones thyroïdiennes de synthèse [Internet]. [cité 25 sept 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-et-thyroïde>
7. Laboratoire Merck. Comité technique de pharmacovigilance du 10/10/2017 - ANSM. 2017.
8. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Thyroid. déc 2014;24(12):1670-751.
9. McMillan M, Rotenberg KS, Vora K, Sterman AB, Thevathasan L, Ryan MF, et al. Comorbidities, Concomitant Medications, and Diet as Factors Affecting Levothyroxine Therapy: Results of the CONTROL Surveillance Project. Drugs RD. mars 2016;16(1):53-68.
10. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Thyroid. déc 2014;24(12):1670-751.
11. Duffy EP. Stability Of Levothyroxine Sodium Products. :34.
12. Merck Santé SAS "Pharmacokinetic assessment of a generic application. Levothyrox". Site ansm.sante.fr consulté le 26 septembre 2017 : 23 pages.
13. Des milliers de signalements en lien avec un changement de formulation. Prescrire. nov 2017;408.
14. LEVOTHYROX® (levothyroxine) comprimés sécables nouvelle formule : suivi des patients à risque pendant la période de transition.pdf.

15. HAS - Commission de Transparence Levothyrox - avis du 22 mars 2017.
16. 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.
17. L-Thyroxine Serb en solution buvable : délivrance réservée aux patients pour lesquels il n’y a pas d’alternative à la solution buvable - Point d’Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 sept 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-Thyroxine-Serb-en-solution-buvable-delivrance-reservee-aux-patients-pour-lesquels-il-n-y-a-pas-d-alternative-a-la-solution-buvable-Point-d-Information>
18. Les patients disposeront de nouveaux médicaments à base de lévothyroxine en pharmacie à partir d’octobre 2017 - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 sept 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Les-patients-disposeront-de-nouveaux-médicaments-a-base-de-levothyroxine-en-pharmacie-a-partir-d-octobre-2017-Communiqué>
19. Comité technique de pharmacovigilance du 06/07/2018- ANSM.
20. Arrêté du 18 octobre 2017 fixant les modalités de fonctionnement, d’organisation et d’évaluation des centres de santé pluriprofessionnels universitaires et des maisons de santé pluriprofessionnelles universitaires | Legifrance [Internet]. [cité 24 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/10/18/SSAH1727000A/jo/texte>
21. Insee, RP2010 (géographie au 01/01/2012) et RP2015 (géographie au 01/01/2017) exploitations principales - Commune de Nogaro [Internet]. [cité 2 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=COM-32296>
22. Population française par âge 2018 | Statistique [Internet]. Statista. [cité 2 oct 2018]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/472349/repartition-population-groupe-dage-france/>
23. LA TENUE DU DOSSIER MÉDICAL EN MÉDECINE GÉNÉRALE : ÉTAT DES LIEUX ET RECOMMANDATIONS SEPTEMBRE 1996 Service.
24. Comité technique de pharmacovigilance du 06-07-2018 - ANSM.pdf.
25. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* mars 2008;18(3):303-8.
26. Coronary Drug Project - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 24 sept 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00000482>
27. Lévothyrox : une étude a identifié la molécule qui pourrait être à l’origine des effets indésirables [Internet]. *ladepeche.fr.* [cité 21 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.ladepeche.fr/article/2018/06/14/2817858-levothyrox-etude-trouve-molecule-pourrait-etre-origine-effets-indesirables.html>

28. Recherche de dextrothyroxine dans les spécialités LEVOTHYROX et EUTHYROX, comprimés sécables - Note de synthèse 18-A-0389. :4.
29. Exemples de médicaments dans des indications chroniques contenant mannitol.pdf.
30. Lévothyroxine : des troubles prévisibles. [cité 21 sept 2018]; Disponible sur: <http://www.prescrire.org/fr/3/31/53464/0/NewsDetails.aspx?page=7>
31. Lévothyroxine : éviter de remplacer un médicament par un autre, sinon bien informer et surveiller [Internet]. [cité 21 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/fr/3/31/46856/0/NewsDetails.aspx>
32. Faasse K, Cundy T, Petrie KJ. Thyroxine: anatomy of a health scare. *BMJ*. 29 déc 2009;339(dec29 1):b5613-b5613.
33. VIDEO. Comment la Belgique a géré l'affaire du Levothyrox [Internet]. Franceinfo. 2017 [cité 3 oct 2018]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/levothyrox/video-levothyrox-comment-la-belgique-a-reussi-le-passage-a-la-nouvelle-formule_2405050.html

MANAGEMENT OF THE CHANGE OF LEVOTHYROX FORMULATION AND IATROGEN SUSPICION WITHIN A MULTI-DISCIPLINARY HEALTH HOME

INTRODUCTION : To ensure greater stability of the active substance throughout the shelf life of the drug, the Merck laboratory has, at the request of ANSM, made a modification of the formula of Levothyrox ® placed on the market in March 2017, characterized by a replacement of lactose with mannitol and citric acid. Many patient reports of adverse reactions occurred in the summer of 2017. The primary objective was to assess the behavior of patients and their physicians in managing the Levothyrox ® formulation change according to drugs prescriptions. The secondary objective was to identify one or more patient populations that would be more inclined to report a pharmacovigilance effect or to request a change in their treatment.

METHODS : We performed an observational, retrospective monocentric study within an health house. All Levothyrox ® patients were included except for children and people with cognitive impairment. A questionnaire concerning the general characteristics was completed as well as the appearance of side effects, biological dosage and the use of new treatments.

RESULTS : 324 patients were included. 105 patients had side effects. 66 had changed their wording. The cardio vascular history and dosage adjustment influenced the use of new specialties. Psychiatric history was associated with increased reporting of side effects. The most common side effects were dizziness, asthenia and psychiatric symptoms. There was an increase in the average concentration of TSH. There was more hypothyroidism in these patients.

CONCLUSION : Further studies are needed to characterize the influence of on the level of patient compliance. Better quality of information by health authorities towards health professionals and patients can prevent health scandals .

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine Générale

MOTS CLES EN ANGLAIS : Levothyroxin, Side effects, Hypothyroidism, Health House

Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté médecine Toulouse-Rangueil
133 Route de Narbonne, 31400 Toulouse

Directeur de Thèse : Dr PETRISSANS Philippe