

## Le Lévothyrox® dans tous ses états

Un nouveau psychodrame est venu troubler la sérénité de l'été 2017. Les coupables ? Merck et le Lévothyrox®, un médicament qui a pour objet de traiter certains dérèglements de la glande thyroïde et/ou de compenser son ablation en cas de cancer et qui est utilisé par environ trois millions de personnes en France. Le drame aurait fait plus de 17 000 cas d'effets secondaires importants (soit 0,75 % des utilisateurs), dont plusieurs centaines qualifiées de graves.

Certains médias n'hésitaient pas à jouer sans nuances les lanceurs d'alerte : « Lévothyrox® : un scandale sans queue ni tête » ; « Un médicament parmi les plus prescrits au monde remis en question », « La seconde affaire du Lévothyrox®, preuve de l'imposture des génériques », « Lévothyrox® : des patients se plaignent d'effets indésirables importants », « Lévothyrox® : la ministre veut rassurer », « Scandale Lévothyrox® : sept questions pour comprendre la polémique » ; « Lévothyrox®, ces patients à l'abandon »... Certains étaient encore plus incisifs : « Des décès [sont] enregistrés dans la base de données qui recense les effets indésirables du médicament Lévothyrox® » ; il s'agirait de treize morts « cachées par les autorités françaises » [1]. Heureusement, certains sont restés sereins, comme le journal *Les Dernières Nouvelles d'Alsace (DNA)* qui relayait l'appel du Dr Jean-Louis Schlienger à garder raison [2].

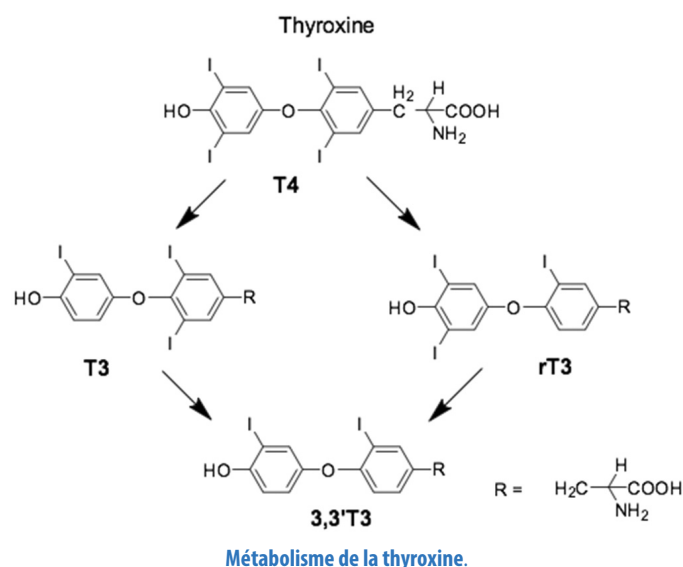
Mais en vérité, qu'est-ce que le Lévothyrox® ? À quoi sert-il ? Combien de patients sont concernés ? Comment ça marche et le changement de formulation de mars 2017 est-il réellement à l'origine d'une nouvelle « crise » sanitaire ?

### La thyroïde, ses hormones, les carences

Paracelse avait noté une relation entre crétinisme (de fait, crétinisme par hypothyroïdie congénitale) et présence d'un goitre exophtalmique, sans avoir pu, bien sûr, l'expliquer. Représentée vers 1500 par Léonard de Vinci dans son *Atlas anatomique* et nommée en 1656 de l'indo-européen *thyros* (porte, fenêtre) [3], la thyroïde sera qualifiée de « gendarme de la régulation corporelle ». Vers 1800, François-Xavier Bichat admet qu'elle est l'un des organes dont les usages nous sont absolument inconnus [4].

La thyroïde est responsable de la production d'hormones (T4, T3)<sup>(1)</sup>. Si elle est insuffisante, il s'ensuit diverses interactions négatives vis-à-vis du métabolisme de base des cellules de notre corps : contrôle de la dépense énergétique, du rythme cardiaque, mais aussi de l'humeur. Chez les personnes présentant une hypothyroïdie, leur énergie est significativement ralentie et cela peut aller jusqu'à présenter une forme d'asthénie.

Les carences en hormones thyroïdiennes peuvent être dues à une atteinte auto-immune de la thyroïde (maladie de Hashimoto notamment), être consécutives à une thyroïdectomie pour hyperthyroïdie dans le cas de tumeurs, ou plus simplement à une insuffisance hypophysaire. Ce qu'il faut bien comprendre, c'est qu'en cas d'hypothyroïdie, la concentration plasmatique de TSH (hormone hypophysaire de stimulation de la thyroïde) augmente, et il convient de compléter les



patients en hormones thyroïdiennes de synthèse. Le suivi quantitatif de la TSH par dosage plasmatique permet actuellement d'ajuster la posologie adaptée à chaque patient et de combattre ainsi dès la naissance les troubles du développement physique et mental résultant de cette insuffisance hypophysaire (environ un cas sur 3 200).

### Les hormones thyroïdiennes de synthèse

La lévothyroxine (T4), qui est la plus utilisée en traitement substitutif, est transformée en T3 (forme active) par les désiodases qui sont des oxydoréductases<sup>(2)</sup> (voir figure ci-dessus). L'administration se fait par voie orale, sous forme de comprimés ou de gouttes, à prendre quotidiennement.

Bien que l'association thyroxine T4 (100 mg)-liothyronine (20 mg) présente dans la forme commercialisée Euthyril® puisse paraître plus proche de la sécrétion endogène d'hormones thyroïdiennes, le ratio T3/T4 de la préparation commerciale disponible est environ deux fois supérieur au ratio physiologique. De ce fait, l'Euthyril® est peu utilisé en pratique. D'autres spécialités, auparavant importées d'Allemagne, sont disponibles en France depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018 comme le L-Thyroxin Henning® et le Thyrofix®.

La demi-vie d'élimination de la lévothyroxine est de six à sept jours, contre 24 heures environ pour la liothyronine. L'amélioration des symptômes et les éventuels effets indésirables peuvent donc ne se manifester qu'au bout de deux à quatre semaines. Environ cinq à six semaines sont nécessaires avant d'atteindre un équilibre dans la concentration de T4 après modification de la dose. Enfin, plusieurs facteurs sont susceptibles de modifier l'absorption digestive des hormones thyroïdiennes.

Par ailleurs, des effets secondaires ont été notifiés et sont fréquemment observés au cours du traitement classique de l'hypothyroïdie. Ce sont les mêmes, peut-être plus marqués et plus fréquents, qui sont ressentis et déclarés avec la nouvelle formule.

Enfin, la précision des analyses quantitatives de TSH s'est accompagnée d'un accroissement considérable des prescriptions (par un facteur 8). La majorité (90 %) sont qualifiées d'infracliniques conduisant à une surmédication.

## Changement de formulation

Une dégradation dans le temps de la lévothyroxine commercialisée par Merck sous le nom de Lévothyrox® ayant été constatée par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament), celle-ci, appuyée par la DGS (Délégation générale à la santé), a demandé au laboratoire de revoir sa formule, suivant d'ailleurs en cela les recommandations de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis.

Une nouvelle formule a donc été mise à disposition des pharmacies le 27 mars 2017, changement qui avait été annoncé aux personnels de santé (médecins prescripteurs, pharmaciens) par une simple lettre en date du 27 février. Cette nouvelle formule diffère exclusivement de la formule initiale par la nature des excipients. Elle repose sur la substitution d'un excipient à effet notoire<sup>(3)</sup>, le lactose, par du mannitol dépourvu de cet effet notoire, et sur l'ajout d'acide citrique (voir *tableau*). Les études de bioéquivalence nécessaires entre ancienne et nouvelle formule ont été conduites selon les recommandations internationales. De plus, étant donné la marge thérapeutique étroite de la lévothyroxine (due à son importante activité intrinsèque), des dosages de TSH ont été effectués chez certains patients quelques semaines après la prise du nouveau médicament. Enfin, un suivi pour les patients à risques pendant la période de transition entre l'ancienne et la nouvelle formule était recommandé et généralement bien mis en œuvre.

Ancienne et nouvelle formules du Lévothyrox® selon le *Dictionnaire Vidal* de 2015\* et 2018\*\*.

Lévothyrox® ancienne formule*	Lévothyrox® nouvelle formule**
Lévothyroxine sodique 25 mg à 200 mg	Lévothyroxine sodique 25 mg à 200 mg
Lactose monohydraté	Mannitol
Amidon de maïs, gélatine	Acide citrique
Croscarmellose sodique	Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium	Stéarate de magnésium

## Flambée d'effets indésirables

Le 27 septembre 2017, devant les effets indésirables signalés par des patients traités par le Lévothyrox® nouvelle formule, l'ANSM a mis à disposition d'autres médicaments à base d'hormones thyroïdiennes, actuellement commercialisés en Europe [4]. Mi-octobre 2017, elle publiait les premiers résultats de l'enquête de pharmacovigilance visant à analyser les signalements d'effets indésirables rapportés, initiée dès la mise sur le marché de la nouvelle formule en mars 2017 [5]. Cette enquête reconnaît des effets secondaires (fatigue, maux de tête, insomnie, vertiges, douleurs articulaires et musculaires), soulignant toutefois qu'ils ne sont pas spécifiques à cette formule mais plutôt liés à des problèmes de dosage et au passage d'un traitement à un autre. Effectivement, les effets secondaires cités précédemment dans le *Dictionnaire Vidal* 2015 (c'est-à-dire se référant à l'ancienne formule) étaient : aggravation de toute cardiopathie, signes d'hyperthyroïdie (tachycardie, tremblements, insomnie, excitabilité, élévation de température, sueurs, amaigrissement rapide).

Le 30 janvier 2018, l'ANSM rendait public un deuxième rapport de pharmacovigilance [6] dans lequel elle signalait que 17 310 personnes avaient déclaré des effets indésirables suite à la prise de ce médicament nouvelle formule, c'est-à-dire un accroissement significatif du nombre de notifications d'environ 50 %. Au total, cela représente environ 68 000 effets indésirables recensés par les Centres régionaux de pharmacovigilance. Les symptômes rapportés sont de nature identique à ceux déjà connus avec l'ancienne formule.

À noter enfin que la Nouvelle-Zélande a connu en 2007-2008 un phénomène analogue (lors de la suppression du lactose comme excipient à effet notoire) avec une multiplication encore beaucoup plus importante des déclarations. Au bout d'un an cependant, 80 % des patients utilisaient la nouvelle formule sans problème particulier (autre que celui lié à la difficulté d'ajustement de la posologie). Dans ce cas comme dans l'exemple français, les symptômes rapportés n'étaient pas spécifiquement évocateurs de dysthyroïdie.

## Un effet nocebo

Selon le dictionnaire de l'Académie nationale de pharmacie [7], « *un nocebo (effet inverse du placebo, du latin plācere, plaire, être agréable, agréer) qualifie ou désigne une réaction ou une réponse désagréable ou indésirable provoquée par l'administration d'une substance ou d'une préparation dénuée d'activité pharmacologique, toxicologique, thérapeutique.* » En recherchant sur Pubmed, on dénombre pas moins de 410 publications consacrées aux effets nocebo depuis 1969 et 141 dans les années 2016-2017.

Selon Patrick Lemoine, psychiatre et auteur du *Mystère du nocebo* [8], de très nombreux paramètres doivent être pris en compte dans cet effet : le niveau d'éducation, la catégorie socioprofessionnelle, le contexte culturel..., tout cela peut jouer un rôle.

Les études reliant prix du médicament et effet nocebo sont encore relativement rares. Toutefois, des travaux démontrant que le prix d'un médicament pouvait renforcer ses effets indésirables ont récemment été publiés dans *Science* [9]. Cette étude, menée par des chercheurs du Centre médical universitaire de Hambourg-Eppendorf, des universités du Colorado et de Cambridge, porte sur 49 patients, séparés en deux groupes. Deux crèmes identiques censées soulager les démangeaisons, mais en réalité dénuées de principe actif, ont été appliquées à chacun des deux groupes. Seul le prix changeait (de même que le packaging et le nom, conçus pour renforcer la crédibilité de leur coût respectif). D'autres facteurs impliquant cet effet nocebo peuvent être des facteurs psychologiques [10] qui, lorsqu'ils se manifestent au cours d'essais cliniques, peuvent être un frein au développement de nouveaux médicaments, surtout dans des domaines touchant la douleur par exemple ou des désordres neurologiques comme la maladie de Parkinson. De tels facteurs ne devraient donc pas être négligés.

Par ailleurs, il est désormais à peu près établi que l'attitude d'un patient face à sa maladie peut avoir des conséquences notables sur un processus de guérison. Il peut en être de même lors de l'adaptation d'un patient à un changement dans son traitement.

Autre hypothèse évoquée récemment, celle de malades incapables de métaboliser la forme T4 en forme T3 active qui était naturellement présente dans l'ancienne formule, par une déficience enzymatique.

## Désinformation ou saine analyse

Le Lévothyrox® rappelle le débat autour d'autres substances et la perte de confiance vis-à-vis des experts, des industriels et des décideurs institutionnels et politiques. Cette explosion médiatisée d'effets indésirables signalés par les malades, associée à des déclarations alarmistes, contribue à l'amplification d'un effet qui pourrait être nocebo.

Les dysfonctionnements de la glande thyroïde exigent un traitement quotidien et à vie, ce qui explique l'attention particulière que les patients apportent aux perturbations éventuellement entraînées par des changements, même mineurs. Il ne s'agit ni de nier les symptômes, ni de faire injure aux nombreux patients plaignants en les traitant de « malades imaginaires ou d'angoissés ». Il s'agit surtout d'empêcher les patients d'être victimes d'une surmédiatisation anxigène et « toxique » qui les conduirait à interrompre ou même modifier, sans avis médical, un traitement d'intérêt majeur. On peut ainsi lire début mars 2018 que près de 30 % des personnes traitées par le Lévothyrox® y ont renoncé, soit un million sur trois. Les autorités sanitaires confirment partiellement cette information, mais déclarent qu'il s'agit de 500 000 cas.

De nombreuses études montrent cependant qu'un effet d'entraînement peut prédominer à un moment donné et s'effacer en même temps qu'un pic émotionnel ; surprescription et surmédiatisation vont alors de pair. Ce qui « expliquerait » qu'en une vingtaine d'années, le nombre de prescriptions d'hormones thyroïdiennes soit passé de 400 000 à 2,9 millions d'individus [11] – chiffres fournis dans un rapport d'octobre 2013 de l'ANSM [4].

Dans ce contexte, on se doit d'évoquer une notion récente, que les Anglo-Saxons appellent « Citizen Science ». Elle consiste à permettre au « citoyen ordinaire » d'utiliser à sa manière les outils de la science pour influencer le politique comme le législatif, jeter l'opprobre sur les experts (notamment en cherchant à les discréditer *ad hominem*) et diffuser de fumeuses théories du complot en lieu et place d'une saine réflexion et d'une analyse critique et rationnelle des informations. On retrouve là les « heroic anti-chemicals campaigners » pour lesquels la science devrait être « démocratique ». Or la science est la science et n'est ni démocratie, ni démagogie [12].

*L'un des auteurs, Claude Monneret, souligne que les propos contenus dans cet article sont personnels et n'engagent donc en rien l'Académie nationale de pharmacie.*

À signaler, l'analyse très complémentaire à celle publiée ici parue dans la revue *Science et pseudo-science* de l'Association française pour l'information scientifique (AFIS) : « Le Lévothyrox® : crise sanitaire ou crise de société ? » par Jean-Louis Wémeau (SPS n°323, janvier/mars 2018).

(1) La thyroïdostimuline est une hormone glycoprotéique antéhypophysaire sécrétée sous l'action de la thyroïdolibérine TRH hypothalamique. Elle se fixe sur des récepteurs spécifiques des cellules folliculaires de la glande thyroïde, stimule le développement de la glande et toutes les étapes de la formation des hormones thyroïdiennes T4 et T3, depuis la capture des iodures sanguins jusqu'à la sécrétion des deux hormones [[http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Thyr%C3%A9ostimuline\\_\(TSH\)](http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Thyr%C3%A9ostimuline_(TSH))] : la 3,5,3'-triiodotyronine (T3) et de façon majoritaire,

la 3,5,3',5'-tétraiodotyronine, encore appelée thyroxine (T4). Cette dernière est transformée en T3 (hormone active) en périphérie. La thyroxine étant per-iodée, le rôle de l'iode dans les maladies affectant certaines maladies hypophysaires, notamment en cas d'exposition à des radiations (*vide infra*).

(2) En réalité, elles sont au nombre de deux. La thyroxine 5'-désiodase (EC 1.97.1.10) catalyse la désiodation de la thyroxine (T4) en triiodothyronine (T3), et la thyroxine 5-désiodase (EC 1.97.1.11) catalyse d'une part la désiodation de T4 en une forme inactive dite « T3 inverse » (rT3) correspondant à la 3,3',5'-triiodothyronine, et d'autre part la désiodation de T3 en 3,3'-diiiodothyronine (T2), également inactive. Ces deux enzymes ont donc une action opposée vis-à-vis de l'activation de l'hormone thyroïdienne, la première activant la prohormone T4 en hormone thyroïdienne T3, tandis que la seconde convertit T4 et T3 respectivement en rT3 et T2, qui sont inactives.

(3) Un excipient est une substance réputée sans effet thérapeutique dont le rôle dans la composition d'un médicament est cependant essentiel pour faciliter sa conservation ou son administration, pour lui donner une couleur ou un goût attractif. Parmi ces excipients, certains peuvent provoquer des effets secondaires : on les appelle les excipients « à effet nocebo » ; c'est par exemple le cas du lactose.

[1] Enquête tirée du n°0 d'@ebdolejournal « Les 13 morts du #Levothyrox cachées par les autorités françaises » par @JouanAnne1 #ebdolejournal pic.twitter.com/rFF902wCCq.

[2] <https://www.dna.fr/sante/2017/09/16/levothyrox-un-appel-a-la-raison>

[3] Wémeau J.-L., Thyroïde et non « thyroïde » = en forme de porte (ou de fenêtre) et non de bouclier, *La Lettre de la thyroïde*, 2015, 10, [http://sfendocrino.org/\\_newsletters/newsletter\\_thyroide\\_10.html](http://sfendocrino.org/_newsletters/newsletter_thyroide_10.html)

[4] Aurengo A., À la découverte de la thyroïde, 2005, [www.chups.jussieu.fr/polys/histoire\\_medecine/historedelathyroide/histthyrotxt.pdf](http://www.chups.jussieu.fr/polys/histoire_medecine/historedelathyroide/histthyrotxt.pdf)

[4] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communique-Communique-Points-presse/Les-patients-disposeront-de-nouveaux-medicaments-a-base-de-levothyroxine-en-pharmacie-a-partir-d-octobre-2017-Communique>

[5] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Levothyrox-levothyroxine-changement-de-formule-et-de-couleur-des-boites-Point-d-Information-actualise>

[6] [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/7181268ac5a247ed769ea6b961d21232.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7181268ac5a247ed769ea6b961d21232.pdf)

[7] <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Acadpharm:Accueil>

[8] Lemoine P., *Le Mystère du nocebo*, Odile Jacob, 2011.

[9] Tinnermann A. et al., Interactions between brain and spinal cord mediate value effects in nocebo hyperalgesia, *Science*, 2017, 358, p. 105.

[10] Klinger R. et al., Nocebo effect in clinical studies: hints for pain therapy, *Pain Rep.*, 2017, 2, e586.

[11] Wémeau J.L., Le Lévothyrox® : crise sanitaire ou crise de société ?, *Science... et pseudo-science*, 2018, 323, p. 43.

[12] <https://risk-monger.com>

**Claude MONNERET\***,  
président honoraire de l'Académie nationale de pharmacie,  
directeur de recherche émérite au CNRS.  
**Rose Agnès JACQUESY\*\***,  
ex-rédactrice en chef de *L'Actualité Chimique*, directrice de  
recherche honoraire du CNRS.

\* [claudemonneret@curie.fr](mailto:claudemonneret@curie.fr)

\*\* [agnes.jacquesy@noos.fr](mailto:agnes.jacquesy@noos.fr)