

LEVOTHYROX

Info ou intox.... ?

Déborah Ancelle
Janvier 2020

- Aucun lien d'intérêt avec le laboratoire merck

• Perception actuelle de chacun

- - Effets indésirables ?
 -
 - Effet nocebo ?
 -
 - Sans opinion

Histoire des statines

- Émission ARTE : modèle de « fake news »
- Conséquences inédites (8000 décès...)
lié a arrêt des statines...
- Est toujours en ligne et rediffusée...
- Relation médecin/patient évolue
 - Décision partagée (médecin n'ordonne plus)
 - Accès facilité à info du patient
 - Nécessite négocier prise en charge
 - Vaincre ses propres doutes...

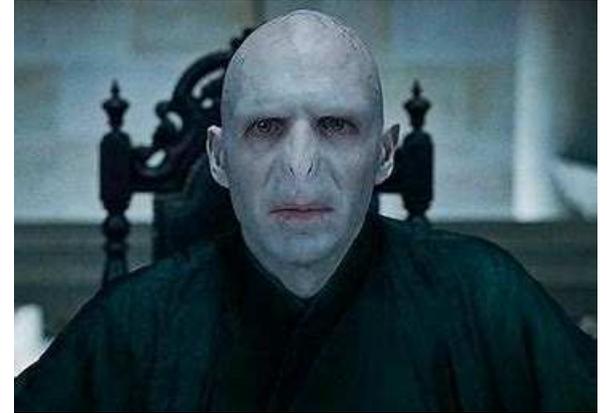


- Crise de confiance des patients, défiance
- Médias, business du scoop
 - Pas « toujours » de vérifications des sources
 - Immédiateté de l'info (info continue, réseaux sociaux)
- Négation des EI par médecins, contradictions entre médecins
- Droit de réponse...

Catégories, n, %	Statine puis Placebo n = 245		Placebo puis Statine n = 246		Total randomisés n = 491		Statut
Placebo-, Statine+	126 (51,4)	83 (33,7)	209 (42,6)				Intolérance
Placebo+, Statine-	42 (17,1)	88 (35,8)	130 (26,5)				Nocebo
Placebo+, Statine+	22 (9,0)	26 (10,6)	48 (9,8)				Nocebo
Placebo-, Statine-	47 (19,2)	38 (15,4)	85 (17,3)				Nocebo
Pas de cross-over	8 (3,3)	11 (4,5)	19 (3,9)				N = 13 pas

Total Nocebo =
53,6%

Effet nocebo



- Jumeau « maléfique » de l'effet placebo
- Médicament présenté négativement ou redouté par le patient, son efficacité sera altérée et EI augmentés

- Ce ne sont pas des troubles imaginaires
 - Douleurs, vertiges, fatigues diarrhée, baisse de tension, malaises , insomnies
 - Effet nocebo modifie notre fonctionnement cérébral, notre seuil douloureux
 - Peut concerner tout le monde, lié rejet du médicament,
 - Touche plus volontiers patients personnalité pessimistes
 - Impact relation médecin/patient et suggestion

Quelques exemples

- Essai double aveugle antidépresseur
 - TS chez un participant : 29 cp avalés
 - Il appelle les secours : état critique, TA à 8, sueurs
 - TA reste basse malgré perfusions
 - Contact référent étude ; bras placebo...
 - Amélioration TA quand le patient l'apprend et des symptômes en 15 min

- Etude ttt anti douleurs chez étudiants USA
 - 2 groupes ; l'un médicament 2 dollars, l'autre 10 centimes
 - En fait placebo dans 2 gp
 - Résultats : moins de douleur dans 2 gp
 - effet placebo
 - moins net dans gp médicament 10 centimes...(effet nocebo induit par caractère dévalorisant d'un médicament « soldé »)

- Dans un EHPAD

- Stock placebo donné aux IDE présenté comme anti douleur puissant mais qui pouvait donner des diarrhées

- 1 mois après les IDE ont redonné les antalgiques

- > car médicament efficace douleur mais tous patients ont diarrhée et on en a marre de les changer tout le temps

GALE



POU
X



John Bohannon, journaliste scientifique auprès du MIT et de Harvard a montré comment une étude faite avec des moyens scientifiques limités et basée sur un concept peu vraisemblable « ceux qui mangent du chocolat restent minces » pouvait être publiée dans une revue scientifique, puis reprise par d'autres médias.

Histoires passées

- Nouvelle Zélande en 2007
 - 70 000 patients sous Eltroxin labo GSK
 - Changements excipients pour meilleure stabilité
 - changement taille, couleur des cp
 - Principe actif idem
 - X 2000 EI rapportés !!
 - D'autres pays avec même changements ; beaucoup moins EI rapportés (Canada et Allemagne)
 - Douleurs articulaires, maux de tête, nausées, troubles digestifs

- En 2007 ; agence biomédecine nouvelle Zélande accusée de vouloir casser les coûts par la population (alors que nouvelle formule plus onéreuse)
- Bruits sur le web (contient des OGM et glutamate)
- 1 Pharmacien cherchait avoir autre formule, a été très médiatisé à cette période+++
- 1 an après, 80 % patients utilisent nouvelle formule et EI revenus taux antérieurs

Infos du net eureka santé

doctissimo

- Bonjour, mois aussi on m'a donné le...et les mots de tête ont commencé. Dès l'arrêt plus de mots de tête donc c'est bien le...qui donne des mots de tête
- (mot manquant : levothyroxine biogaran et date=16/10/2015)
- Cette fois ci la pharmacienne m'a donnée le...en quelques jours sont apparus vertiges, céphalées, augmentation de la TA. En discutant chez mon médecin avec patiente qui avait aussi pris le...et avait des symptômes similaires. Je vais donc reprendre le levothyrox
- (mot manquant : levothyroxine biogaran, date=18/08/2014)

•

Histoire du levothyrox

- ANSM sollicite Merck en 2012 pour supprimer la lactose et améliorer la stabilité de la molécule (variation acceptée de 5 % alors que la formule en 2012 = 10 % de variabilité)
- Quasi monopole du levothyrox (généraliste = levothyroxine biogaran peu prescrite car pas d'équivalence de dosages entre 2 molécules ; retrait de cette molécule en 2017)
- Merck remplace la lactose par le mannitol et l'acide citrique

L'acide citrique (anhydre ou monohydraté) est largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique et l'industrie agroalimentaire. Son utilisation principale est liée à sa capacité à ajuster le pH des solutions. L'acide citrique monohydraté est utilisé dans la préparation de granulés effervescents alors que l'acide citrique anhydre est communément utilisé dans la préparation de comprimés effervescents. Dans les produits alimentaires, l'acide citrique est utilisé comme exhausteur de goût et acidifiant dans les boissons gazeuses.

De façon plus générale et ce quel que soit le secteur industriel, l'acide citrique est donc un agent acidifiant, un antioxydant, un agent tampon, un agent chélatant et un exhausteur de goût. Les diverses utilisations possibles en font donc une substance à laquelle nous sommes quotidiennement exposés.

Après extraction des données de la base du médicament, l'acide citrique est présent en tant qu'excipient dans **plus de 200 spécialités pharmaceutiques commercialisées ayant obtenues une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) nationale.** Les teneurs en acide citrique par unité dans les spécialités pharmaceutiques indiquées s'échelonnent entre 0.015-4300 mg.

S'agissant de la spécialité Levothyrox 150 microgrammes, comprimé sécable, la teneur en acide citrique anhydre est de 0.85 mg, cet apport est 2300 fois plus faible que l'apport quotidien moyen d'acide citrique provenant de sources naturelles dans l'alimentation et les additifs alimentaires (rapporté à une femme de 50 kg). De plus en comparaison avec la teneur en acide citrique qui peut atteindre 1000 mg/unité dans certaines spécialités pharmaceutiques, on peut considérer que les quantités d'acide citrique présentes dans la spécialité Levothyrox 150 µg ne sont pas de nature à entraîner une toxicité pour le patient.

S'agissant de la spécialité Levothyrox 150 microgrammes, comprimé sécable, la teneur en mannitol est de 100 mg, cet apport est 25 fois plus faible que la DJA utilisée par l'OMS jusqu'en 1986 (50 mg/kg soit 2,5 g rapporté à un individu de 50 kg). En comparant avec la quantité maximale de mannitol qui peut atteindre 3000 mg/unité dans certaines spécialités pharmaceutiques¹², on peut considérer que les quantités de mannitol présentes dans la spécialité Levothyrox 150 µg ne sont pas de nature à entraîner une toxicité pour le patient. Par ailleurs sachant que l'OMS ne spécifie plus depuis 1986 de DJA pour le mannitol, les doses journalières acceptables en mannitol sont supérieures au 50 mg/kg proposées initialement. De plus, il est à noter que la faible absorption (environ 7%) du mannitol par l'organisme engendrera un passage systémique faible de la dose ingérée et par conséquent une exposition plus faible en mannitol pour le patient.

Mannitol

VASTAREL 20 mg, comprimé pelliculé
RISORDAN 20 mg, comprimé sécable
MODOPAR 62,5 (50 mg/12,5 mg),
gélule
PROPRANOLOL TEVA 40 mg,
comprimé sécable
ZESTORETIC 20 mg/12,5 mg,
comprimé sécable
CELECTOL 200 mg, comprimé pelliculé
NIFEDIPINE MYLAN L.P. 20 mg,
comprimé à libération prolongée
SOLUPRED 20 mg, comprimé
orodispersible
SOLUPRED 5 mg, comprimé
orodispersible
BETAHISTINE MYLAN 8 mg, comprimé
MOLSIDOMINE EG 2 mg, comprimé
sécable

XATRAL LP 10 mg, comprimé à libération
prolongée
TRAMADOL EG 50 mg, comprimé
FLUVOXAMINE MYLAN 50 mg, comprimé pelliculé
sécable
FLUVOXAMINE MYLAN 100 mg, comprimé
pelliculé sécable
BETASERC 24 mg, comprimé
ZOMIGORO 2,5 mg, comprimé orodispersible
CELIPROLOL TEVA 200 mg, comprimé pelliculé
CELIPROLOL ARROW 200 mg, comprimé pelliculé
LISINOPRIL EG 5 mg, comprimé sécable
LISINOPRIL EG 20 mg, comprimé sécable
CITALOPRAM TEVA SANTE 20 mg, comprimé
pelliculé sécable
RILMENIDINE MYLAN 1 mg, comprimé
PAROXETINE ZENTIVA 20 mg, comprimé pelliculé
sécable

FERVEX
ASPRO

Acide citrique

ALGISEDAL, comprimé
TICLID 250 mg, comprimé pelliculé
ALFACALCIDOL TEVA 0,25
microgramme, capsule molle
ALFACALCIDOL TEVA 1
microgramme, capsule molle
MODOPAR 125 DISPERSIBLE
(100 mg/25 mg), comprimé
LAMPRENE 50 mg, capsule
mollesécable pour suspension
Buvable
LAMPRENE 100 mg, capsule
molle
TRAMADOL MYLAN 50 mg,
comprimé effervescent
SIMVASTATINE CRISTERS 20
mg, comprimé pelliculé sécable
SIMVASTATINE CRISTERS 40
mg, comprimé pelliculé

MINIRINMELT 60 microgrammes, lyophilisat
oral
MINIRINMELT 120 microgrammes, lyophilisat
oral
MINIRINMELT 240 microgrammes, lyophilisat
oral
SIMVASTATINE ZYDUS FRANCE 10 mg,
comprimé pelliculé sécable
SIMVASTATINE ZYDUS FRANCE 20 mg,
comprimé pelliculé sécable
SIMVASTATINE ZYDUS FRANCE 40 mg,
comprimé pelliculé
CLOPIDOGREL ALTER 75 mg, comprimé
pelliculé
CLOPIDOGREL CRISTERS 75 mg, comprimé
pelliculé
LINDILANE 400 mg/25 mg, comprimé

DAFALGAN

- Presque 3 millions patients sous levothyrox
- 10 000 EI déclarés
- Très peu hommes et enfants... (même en rapportant au sexe ratio)
- Même EI rapportés au Maroc (alors qu'ils n'avaient pas nouvelle formule...)
- Décision par ministère de la santé de maintenir « ancienne formule » sous pression associations patients et médias
- → entretien l'idée d'une différence entre les 2 formulations compliquant tâche des médecins

Réserve ttt des patients...



Les experts scientifiques thyroïde

- Pr Philippe Caron
- Pr Jean
- Pr Patri
-



- Tous les ingrédients réunis pour effet NOCEBO
 - Beaucoup de patients traités par levothyrox (plus de 2,5 millions en France)
 - Défiance vis à vis autorités de santé de la population en France (suite affaire médiateur)
 - Bruits sur économies du labo en modifiant formule et développement marché (vendre en Chine?)
 - Buzz médiatique assuré vu nb personnes concernées : matin ; midi soir radio, TV , journaux pendant plusieurs semaines, titres choc (« le levothyrox tue », « français offerts comme cobayes »)
 - Choix actrice « sympathique » à laquelle les patientes s'identifient facilement

Les premiers résultats de l'enquête de pharmacovigilance, portant sur environ 5 000 cas notifiés dans la base de données française de pharmacovigilance entre mars et septembre 2017, ne montrent pas d'effets indésirables nouveaux de la nouvelle formulation.

En somme, les particularités de la lévothyroxine permettaient de prévoir qu'un changement de formulation nécessiterait de rééquilibrer soigneusement le traitement de certains patients. Dommage que patients et soignants n'aient pas été mieux informés.

©Prescrire 1er novembre 2017

Disponibilité actuelle

- 2018 :Suisse, Turquie
- 2019, Belgique, allemagne, autriche luxembourg , pays bas
- Puis pologne, hongrie, roumanie, croatie, bulgarie, slovaquie, république tchèque
- Europe de sud et nord prévu en 2020
- ras dans ces pays, gène francais intolérance ?ou effet nocebo?
- Nb patients avec nouvelle formule en france
- 71 % soit 2 000 000 environ
- Ancienne : 100 000

- Euthyrox va être arrêté d'ici fin 2020
- Encore 100 000 patients avec ce traitement à switcher, vers quoi ?
- Document en cours élaboration pour patients et médecins (pour ne pas répéter les erreurs passées!!)
- Anticiper les renouvellement
- Et ne plus l'initier ++

- Nb patients trop importants sous levothyroxine ?
- Sur -traitement ?
- Indications discutées : visées freinatrice, hypothyroïdie infra clinique...
- Fluctuations tsh , toujours 2e dosage confirmation
- Pas traitement si pas symptômes
- Tsh > 10 ou symptômes : debut levothyroxine
- Ac TPO ; doser 1 seule fois (pas intérêt suivi)
- Suivi uniquement par dosage TSH
- Recos HAS 2019 pertinence des soins

Qui serez vous pour votre patient?

PLACEBO



NOCEBO



Bibliographie

- Spontaneous adverse event notification by patients new levothyrox, D Viard clinical pharmacology 2019
- Systematic review of non verbal behavior on pain, placebo and nocebo effects, flaten, frontiers in psychiatrie 2019
- Evidence for cognitive placebo and nocebo effects in healthy individuals, Mittner, Nature, 2018
- Effet nocebo particularités et conséquences pour le clinicien, Molimard, revue médecine interne 2018
- Levothyrox ; enseignements d'une polémique insensée, Wemeau, 2017, la presse médicale
- Levothyrox le temps de la raison, revue du praticien 2018, Bertagna
- The french levothyrox crisis : we did the best we could