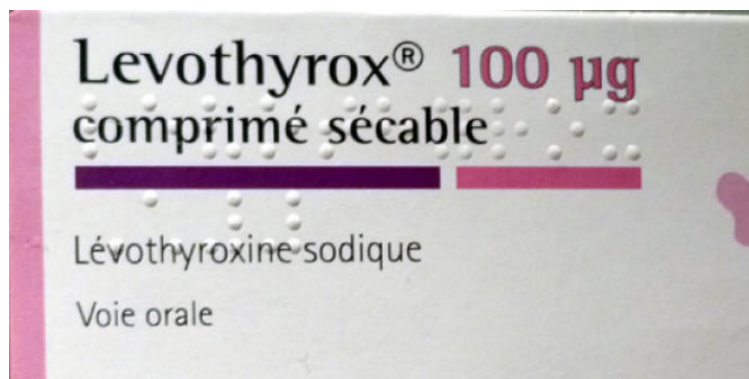


### Levothyrox : le cri d'alarme de malades de la thyroïde

Par Pascale Santi

Publié dans Le Monde le 25 août 2017

**De nombreux malades font état d'effets indésirables de ce médicament du laboratoire Merck, un des plus vendus en France. Les autorités sanitaires se veulent rassurantes.**



Une boîte de l'ancienne formule du Levothyrox. Merck

Depuis quelques semaines, Sabine (le prénom a été changé), jeune femme de 40 ans, ressent un coup de fatigue, a de gros problèmes de concentration, des troubles intestinaux. Souffrant de thyroïdite de Hashimoto (maladie auto-immune de la thyroïde), elle prend du Levothyrox depuis deux ans. De même, Annie, âgée de 72 ans, a des vertiges, des chutes de cheveux, perd ses mots. Elle prend ce médicament depuis trente ans. Les deux femmes, comme tant d'autres, attribuent ces effets inhabituels à la nouvelle formulation du médicament du laboratoire Merck, effective depuis fin mars 2017.

Trois millions de personnes, dont environ 80 % de femmes, prennent du Levothyrox, l'un des médicaments des plus vendus en France – le 8e en pharmacie. Il est prescrit pour corriger l'hypothyroïdie liée à une insuffisance de sécrétion de la glande thyroïde ou à son absence. Ou pour freiner la sécrétion de la TSH, une hormone qui stimule la thyroïde.

Sur les réseaux sociaux, les forums des associations de patients, des milliers de malades se plaignent de ces symptômes gênants, parfois de façon alarmiste. Une pétition lancée par une patiente fin juin a recueilli à ce jour plus de 100 000 signatures, dont plus de 30 000 ces dernières 24 heures. L'Association française des malades de la thyroïde (AFMT) a saisi l'Agence nationale de sécurité nationale du médicament (ANSM), afin que cette nouvelle formule soit arrêtée. Pour répondre aux demandes de patients inquiets, l'ANSM

a mis en place un numéro vert mercredi 23 août. Mais celui-ci (0800-97-16-53) est souvent saturé. Vendredi matin, 50 000 appels avaient été reçus, nous indique l'Ansm, ce qui ne veut pas dire 50 000 personnes, précise l'agence. Pour leur répondre, 80 personnes ont été formées, elles étaient 15 le premier jour. « La plupart se pose des questions, a besoin d'être rassurée, un petit nombre rapporte des effets indésirables, principalement des maux de tête et vertiges », constate l'Ansm. Le temps moyen de réponse dure 5 à 6 minutes, un temps plus long que le temps moyen habituel des numéros verts ?

### **« Ces perturbations sont transitoires »**

Du côté des autorités sanitaires, on se veut rassurant. « Nous nous préoccupons de ce que ressentent les patients, mais aucun événement indésirable grave ni de sécurité n'a jusqu'ici été signalé », souligne Isabelle Yoldjian, responsable des médicaments en endocrinologie à l'ANSM. « On suit de très près ces effets inhabituels qui concernent quelques centaines de patients à ce jour. Ces perturbations sont transitoires », explique de son côté le docteur Sylvie Chabac, directrice des affaires médicales chez Merck. Pour la très grande majorité des patients, la transition s'est bien passée, assure le laboratoire. « L'effet anxiogène de ces annonces nous inquiète, poursuit Sylvie Chabac, si des patients arrêtent le traitement, on aura un problème de santé publique. »

Jusqu'à mi-août, il y avait très peu de remontées d'effets secondaires. Depuis la médiatisation du sujet, il y a un pic, décrit Isabelle Yoldjian, sans donner de chiffres. Au centre régional de pharmacovigilance de Cochin (en charge de l'Essonne et des 6e et 7e arrondissements parisiens), « alors que le nombre de déclarations de suspicion d'effet indésirable, tous médicaments confondus, se situe aux alentours de 100 chaque mois, nous recevons depuis jeudi 17 août 10 à 20 signalements sur le Levothyrox chaque jour », explique le docteur Laurent Chouchana, le responsable adjoint.

Particularité, 95 % de ces déclarations sont effectuées par les patients, ce qui est possible depuis 2011 et le changement de réglementation à la suite de l'affaire du Mediator. « Les symptômes signalés sont dits "peu spécifiques", comme la fatigue, les vertiges, les changements d'humeur, c'est-à-dire qu'ils sont difficilement quantifiables et peuvent être dus à de multiples facteurs », précise le docteur Chouchana. Une enquête de pharmacovigilance est en cours, dont les premiers résultats devraient être connus en octobre. Comment expliquer ces effets indésirables ? « Tout changement peut générer des fluctuations de TSH, qu'il faut contrôler en particulier s'il existe des symptômes », explique l'endocrinologue au CHRU de Lille, Marie-Christine Vantighem.

### **« Il n'est pas possible de ne pas entendre les patients »**

Autre hypothèse, le changement d'excipients. Paradoxe, c'est pour que le médicament soit plus stable que l'ANSM a demandé au laboratoire Merck de changer la formule. Lors des contrôles des lots, l'agence avait constaté des différences de teneur en lévothyroxine d'un lot à l'autre, et au cours du temps, au sein d'un même lot. Les changements concernent le lactose, un excipient qui peut entraîner des intolérances, qui a été supprimé, et remplacé par deux autres. Le mannitol, à la dose infinitésimale où il est présent dans les comprimés, est dépourvu d'effet notoire. Et l'acide citrique, très utilisé dans les médicaments et dans les aliments.

« Cette affaire illustre aussi le fait que les médecins ne sont pas toujours à l'écoute du ressenti des malades qui prennent cette molécule à vie, et dont les symptômes pouvant être invalidants », constate Muriel Londres, de l'association Vivre sans thyroïde. Elle regrette le peu d'études sur la qualité de vie des patients. Vivre sans thyroïde en avait mené une enquête en 2015, auprès de 1 142 patients, qui montrait que la qualité de vie était moins bonne que celle de la population générale. Il s'agit en effet d'un médicament à « marge thérapeutique étroite », c'est-à-dire qu'il est souvent difficile de trouver le bon dosage du traitement. Il peut aussi subir des variations lors de son absorption selon les aliments ingérés (calcium, alcool), et le moment de la prise.

Pour autant, nombre de patients n'étaient pas au courant de cette nouvelle formulation, même si la couleur des boîtes a changé. Bien souvent, ni leur médecin ni leur pharmacien ne les avaient informés. Pourtant, en amont du changement, l'ANSM et le laboratoire ont adressé une lettre à 100 000 professionnels de santé. Un questions-réponses a été élaboré.

Malgré ces alertes, ces messages n'ont pas été reçus. « Il n'est pas possible de ne pas entendre la plainte des patients », résume le professeur François Chast, chef du service de pharmacie clinique à l'AP-HP, tout en ajoutant que « ces effets secondaires semblent scientifiquement inexplicables ».

## **Des ventes multipliées par 8**

Mis sur le marché en France en 1980, le Levothyrox a vu ses ventes multipliées par plus de huit de 1990 à 2012, avec 34 millions de boîtes, selon un document de l'Ansm de fin 2013, en pdf. Plusieurs facteurs sont sans doute impliqués dans cette hausse : l'amélioration des techniques de diagnostic, et « l'exposition à des perturbateurs endocriniens, dont une grande partie affecte la fonction thyroïdienne, figure certainement parmi eux », souligne le professeur Barbara Demeneix, biologiste au Muséum national d'histoire naturelle.

L'affaire a pris une tournure politique. Jean-Claude Carle, sénateur (LR) de Haute-Savoie, a interrogé la ministre de la santé Agnès Buzyn à ce sujet. En Belgique et aux Pays-Bas, des effets inhabituels ont également été signalés par des patients.