

DOSSIER D'INFORMATION N° 20

LE LEVOTHYROX : UN MEDICAMENT A L'HUMEUR VARIABLE

ATC – 1^e édition, 18 juin 2018

Une actualisation du dossier Lévothyrox est en cours de réalisation et sera disponible uniquement sur le site de l'ATC réservé aux adhérents.

Au plaisir de continuer à vous informer

André PICOT
Président de l'ATC

André PICOT, Président de l'ATC

Toxicochimiste, Directeur de recherche honoraire du CNRS, Expert français honoraire auprès de l'Union européenne pour les Produits chimiques en Milieu de Travail (SCOEL, Luxembourg)
GSM int'l +33 6 10 82 44 21 - andre.picot@gmail.com

Jean DUCRET, ATC

Physicochimiste, Ingénieur de recherche honoraire du CNRS,
Ancien Chargé de mission aux risques chimiques de la Délégation Alsace du CNRS
jd.jean.ducret@orange.fr

Thierry FREMIOT, ATC

Ancien Interne de la RS Bourgogne
Ancien Interne des Hôpitaux de Marseille
CES de Pneumologie / DES de Médecine du Travail
tfremiot@gmail.com

Coordonnateurs

André PICOT
Président de l'ATC
Toxicochimiste

Jean DUCRET
ATC
Physicochimiste

Association Toxicologie-Chimie

9^{bis} rue Gérando
75009 Paris - FRANCE

07 85 15 72 51
atc@atctoxicologie.fr
<http://www.atctoxicologie.fr>

Contact ATC

Jennifer OSES
ATC
Écotoxicologue

GSM int'l +33 785 157 251
Jennifer_oses@orange.fr

38 p.





LE LÉVOTHYROX : UN MÉDICAMENT À L'HUMEUR VARIABLE

André PICOT, Jean DUCRET, Thierry FREMIOT

Sommaire

1. LA THYROÏDE : UNE GLANDE ENDOCRINE SITUEE AU NIVEAU DU COU.	5
2. LA THYROGLOBULINE : PROTEINE IODEE A LA BASE DES HORMONES THYROÏDIENNES.	6
3. LES HORMONES THYROÏDIENNES : LA THYROXINE (T4) ET LA 3,5,3'-TRIIODOTHYRONINE (T3)....	7
4. LE LEVOTHYROX : UNE OPOTHERAPIE SUBSTITUTIVE THYROÏDIENNE, PAR UN MEDICAMENT A MARGE THERAPEUTIQUE ETROITE.....	11
BIBLIOGRAPHIE	19
ANNEXE 1 : HORMONES THYROÏDIENNES ET PATHOLOGIES THYROÏDIENNES	24
ANNEXE 2 : AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIAIRE ET THYROÏDE.....	31
ANNEXE 3 : OXYDATION DU DIODE EN CATION IODINIUM	35
ANNEXE 4 : TCHERNOBYL.....	36
ANNEXE 5 : EDITO DE L'ASSOCIATION « ALTERNATIVE SANTE »	38



Table des figures

Figure 1. La Thyroïde, une glande endocrine en forme de papillon.	5
Figure 2. Le Follicule thyroïdien.....	6
Figure 3. L-Tétraiodothyronine (L-Thyroxine) et L-Triiodothyronine.	6
Figure 4. De la L-Tyrosine à la L-Thyronine.	7
Figure 5. De la L-Alanine au groupement L-Alanyle.....	7
Figure 6. Répartition de la dispensation cumulée des spécialités à base de Lévothyroxine,	17

Table des schémas

Schéma 1. Oxydation de l'Anion iodure par le Peroxyde d'hydrogène, en présence de Thyroperoxydase.	8
Schéma 2. Iodation d'un résidu Tyrosyle de la Thyroglobuline.	8
Schéma 3. Biosynthèse de la 3,5,3'-Triiodothyronine (T3).	10
Schéma 4. Biosynthèse et de la 3,5,3',5'-Tétraiodothyronine (T4 ou L-Thyroxine).	10
Schéma 5. Régulation de la sécrétion des Hormones thyroïdiennes avec l'axe Hypothalamo-hypophysaire ; effets de ces Hormones sur différents tissus et organes.	25
Schéma 6. Situation de l'Hypothalamus et de l'Hypophyse au niveau cérébral.	31
Schéma 7. Rétrocontrôle des hormones thyroïdiennes sur la sécrétion de TRH et de TSH.	33
Schéma 8. Oxydation du Diode en cation Iodinium en présence de Thyroperoxydase.....	35



LE LEVOTHYROX : UN MEDICAMENT A L'HUMEUR VARIABLE

ATC - 1^e édition, 27 janvier 2018

Commercialisé par le laboratoire allemand Merck-Serono sous la forme hydrosoluble de Sel de sodium de la L-Thyroxine (Lévothyroxine), le Lévothyrox[®] est une Hormone de substitution de la Thyroxine ou T4 (3,5,3',5'-Tétraiodothyronine), Hormone majoritaire naturelle de la Thyroïde.

Le Lévothyrox est utilisé dans les insuffisances de sécrétion de la glande Thyroïde, que l'on nomme les Hypothyroïdies.

1. LA THYROÏDE : UNE GLANDE ENDOCRINE SITUEE AU NIVEAU DU COU.

Même si on sait où se trouve la Thyroïde, qui connaît le fonctionnement de cet organe ? Un « petit » rappel de l'anatomie et de la physiologie de la glande thyroïde est nécessaire pour bien comprendre les problèmes rencontrés par les patients sous Lévothyrox. Pour ceux qui voudraient obtenir plus d'information dans ce domaine, un complément est consultable en annexe I.

C'est un médecin et anatomiste anglais, Thomas Wharton, qui a décrit en 1656 des masses glanduleuses, au niveau de la partie supérieure de la trachée, en forme de bouclier et leur a donné le nom de thyroïde (de thyreos = bouclier).

La glande thyroïde, qui pèse entre 10 et 25 g est une glande endocrine qui a en fait plutôt la forme d'un papillon, constituée de deux lobes d'environ 4,5 à 5,5 cm de hauteur et 2 à 2,5 cm de largeur, réunis par un isthme, située au niveau du cou contre la partie antéro-externe de la trachée, au contact de ses premiers anneaux cartilagineux. L'isthme se situe en avant de la trachée, entre le 2^e et le 4^e anneau trachéal. À partir de l'isthme il existe fréquemment un lobe pyramidal qui s'étend vers le haut, la pyramide de Lalouette (Figure 1). Il y a de nombreuses variations morphologiques possibles pour cette glande, dont l'ébauche apparaît très tôt, à la troisième semaine de vie intra-utérine.

La Thyroïde est accessible à la palpation, examen qui renseigne, entre-autre, sur son volume et permet de déceler des nodules. Si besoin des examens complémentaires sont pratiqués pour confirmer le diagnostic clinique (biologie, échographie, scintigraphie...).

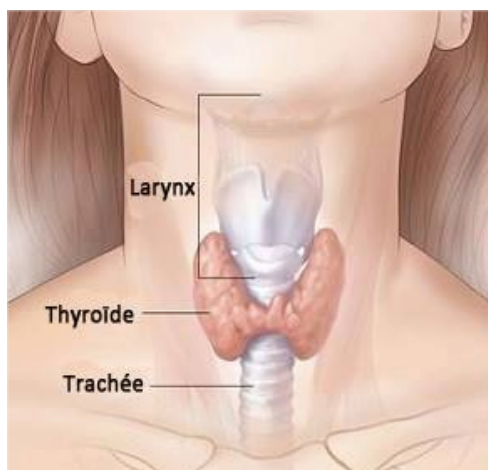


Figure 1. La Thyroïde, une glande endocrine en forme de papillon.

Histologiquement la Thyroïde est une glande endocrine lobulée, constituée de follicules, qui sont au nombre d'environ 3 millions, avec un diamètre de 50 à 500 µm. Ce follicule, qui est la structure de base de la glande, est de forme sphérique, l'adhésion de cellules épithéliales appelées également cellules thyroïdiennes ou Thyrocytes ou cellules folliculaires, limitant une cavité centrale, l'espace folliculaire qui est rempli de ce que l'on appelle la Substance colloïde, un produit visqueux, jaunâtre à l'état frais, constitué à 95 % de Thyroglobuline et riche, semble-t-il, en constituants nanoparticulaires (Figure 2).

5 / 38



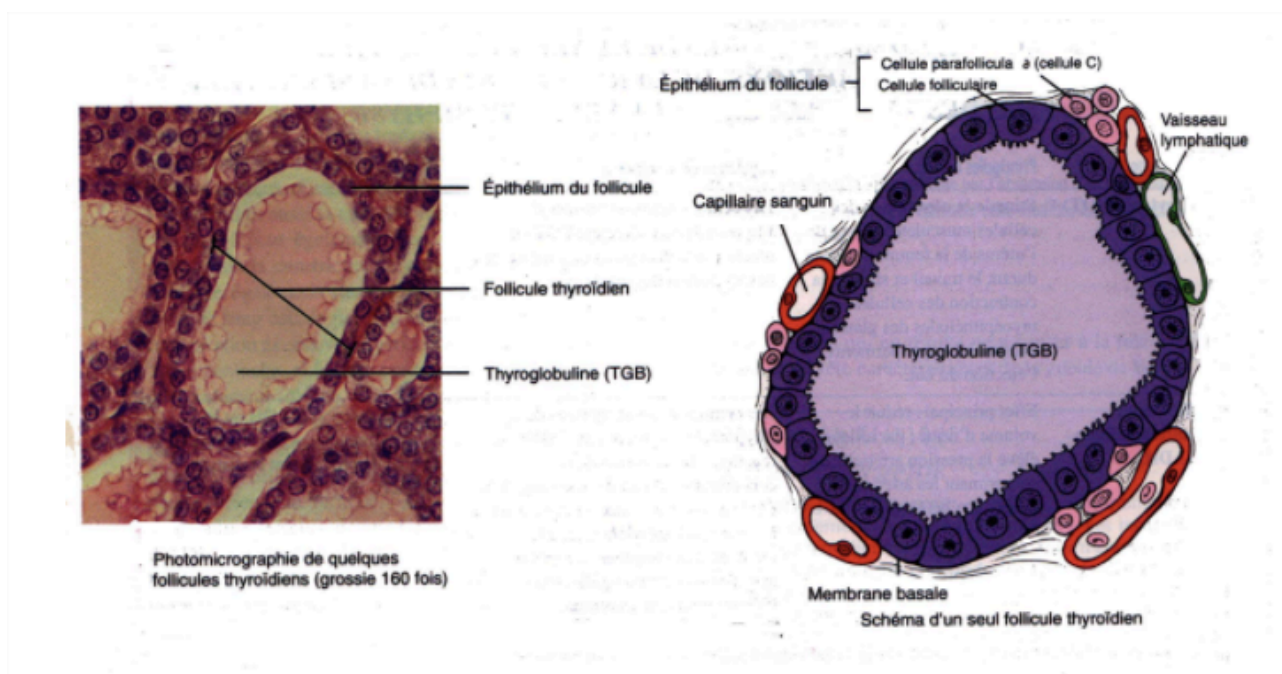


Figure 2. Le Follicule thyroïdien.

https://bio.m2osw.com/gcartable/endocrinologie/lobules_thyroidiens.htm

2. LA THYROGLOBULINE : PROTEINE IODEE A LA BASE DES HORMONES THYROÏDIENNES.

Cette Substance colloïde est principalement le lieu de stockage des Hormones thyroïdiennes, sous forme d'une Glycoprotéine riche en Iode, la Thyroglobuline. Cette Protéine de grande taille présente un poids moléculaire très élevé (PM = 660 Daltons). La Thyroïde contient normalement pour les besoins de l'organisme humain, suffisamment d'Hormones pour 2 à 3 mois.

Les deux principales Hormones de la Thyroïde sont la T3 et la T4, mais il faut aussi noter au niveau de la Thyroïde, la présence de cellules claires, les cellules C ou cellules para-folliculaires, représentant 1 % de la glande et qui sont responsables de la sécrétion d'une autre Hormone, la Thyrocalcitonine qui intervient dans la régulation du métabolisme phospho-calcique et qui est régulée par la Calcémie et non pas par la TSH, une Hormone antéhypophysaire.

Les 2 principales Hormones de la Thyroïde, sont donc la T4, ou L-Thyroxine, qui correspond à la 3,5,3',5'-Tétraiodothyronine qui est une Prohormone et la T3, ou 3,5,3'-Triiodothyronine.

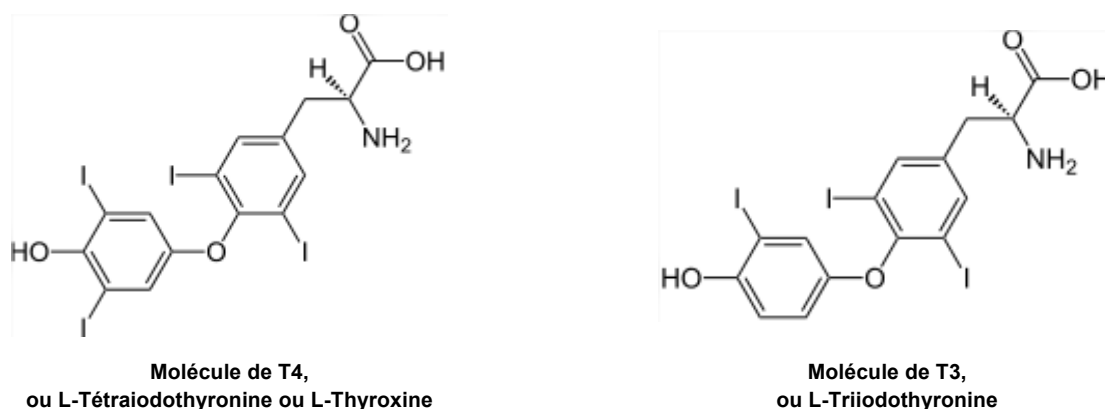


Figure 3. L-Tétraiodothyronine (L-Thyroxine) et L-Triiodothyronine.



Ce sont des dérivés iodés de la Thyronine, un Acide aminé non naturel, qui, elle-même dérive d'un Acide α -aminé, la L-Tyrosine, qui a un rôle important dans de nombreuses Protéines. La Thyronine correspond à la condensation de 2 molécules de Tyrosine entre elles.

Cette L-Tyrosine est le précurseur des Hormones thyroïdiennes, mais aussi des Catécholamines (Adrénaline et Noradrénaline) ainsi que de la DOPA et de la Dopamine.

La Figure 4 décrit la structure de la molécule de départ, la Tyrosine et la formule de la L-Thyronine, squelette de base des Hormones thyroïdiennes.

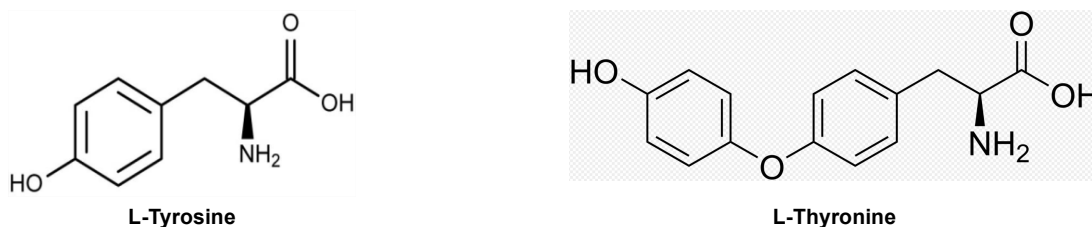


Figure 4. De la L-Tyrosine à la L-Thyronine.

La structure de la Thyroxine comprend deux Cycles aromatiques oxygénés, reliés entre-eux par un pont Éther-oxyde (R_1-O-R_2), avec en plus une chaîne latérale Alanyle, qui provient de l'Alanine, un Acide α -aminé simple.



Figure 5. De la L-Alanine au groupement L-Alanyle.

3. LES HORMONES THYROÏDIENNES : LA THYROXINE (T4) ET LA 3,5,3'-TRIIODOTHYRONINE (T3)

Pour un Chimiste, un tant soit peu, Toxicochimiste, les Hormones thyroïdiennes sont des Composés organométalloïques, comme, le Chloramphénicol (un Antibiotique chloré) et qui, par exemple dans le cas de la Thyroxine, sur un squelette organique (à base de Carbone et d'Hydrogène) présente dans sa structure, des atomes d'Iode (I). L'Iode sous forme d'Anion Iodure (I^-) est un oligoélément essentiel, très important pour le développement.

En ce qui concerne la Thyroglobuline (Tg), il s'agit d'une des plus grosses Protéines de l'organisme (PM = 660 Daltons), une Glycoprotéine dimérique. Chaque monomère de 330 kDa comprend environ 2750 Acides aminés, 10 % de Glucides et de nombreux groupements Tyrosyles (en moyenne 115 résidus), qui sont des sites potentiels de captage de l'Iode. Sur les 115 groupements Tyrosyles portés par la molécule, seul un petit nombre, situés aux extrémités sont réactifs et peuvent être iodés. Avant la formation des Hormones thyroïdiennes, la Thyroglobuline doit être synthétisée et les Iodures captés et oxydés, avant que les molécules de Tyrosine ne soient iodées, au sein de la Thyroglobuline.

Ces groupements Tyrosyles sont donc des sites de fixation de l'Iode, pour lesquels ils ont une très grande affinité. L'Iode provient de 2 sources : l'alimentation avec un apport quotidien variable (100 à 400 μ g par jour selon les régions) et l'Iode provenant de la décomposition d'Iodotyrosines qui sont libérées dans la Thyroïde,



lors de la protéolyse de la Thyroglobuline. Pour l'Iode alimentaire, qu'il soit sous forme minérale ou organométalloïdique, il doit être réduit en Iodure (I⁻) dans l'Estomac pour pouvoir être absorbé dans l'Intestin. L'absorption qui est en moyenne de 160 µg par jour, se retrouve pour 150 µg dans les urines et pour 10 µg dans les fèces. Cette quantité couvre largement les besoins thyroïdiens, estimés à 80 µg par jour, pour équilibrer exactement la production d'Hormones iodées.

Selon l'apport alimentaire en Iodure (Eau de boisson, sel iodé, produits marins...) la Thyroglobuline peut renfermer jusqu'à 1 % d'Iode, ce qui correspond au lieu de stockage majoritaire de l'Iode dans l'organisme. Dans la Thyroïde, la Substance colloïde capte l'Iode sous forme d'Anion iodure (I⁻) qui, en présence d'une Enzyme oxydante, la Thyroxyperoxydase, Métalloenzyme à base de Fer, utilise le Peroxyde d'hydrogène (HO-OH), l'oxyde en une Entité réactive oxydante de l'Iode, que pour simplifier on notera sur le Schéma 1 « Radical Iode (I[°]) ». En annexe, une seconde hypothèse à base d'un « Cation iodium (I⁺) » sera prise en considération (Annexe 3).

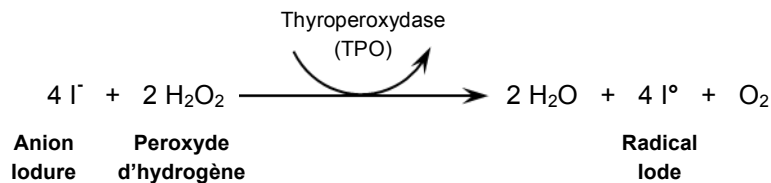
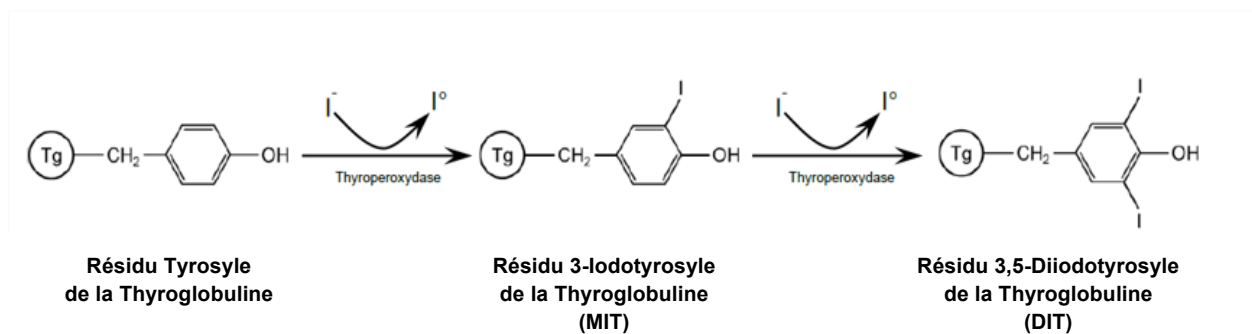


Schéma 1. Oxydation de l'Anion iodure par le Peroxyde d'hydrogène, en présence de Thyroperoxydase.

Comme l'indique le Schéma 2, selon un mécanisme monoélectronique (transfert d'un seul électron), l'Iode radicalaire (I[°]) se fixe sur le Noyau aromatique du résidu Tyrosyle, ceci sélectivement en position 3 du cycle (l'un des sommets ortho, activé par la présence de la fonction Hydroxyle : -O-H). Il se forme alors un groupement 3-Iodotyrosyle (Monoiodotyrosine ou MIT). Dans une seconde étape, l'Iodation peut toucher l'autre sommet ortho du Noyau aromatique (position 5) et former un reste 3,5-Diiodotyrosine (Diiodotyrosine ou DIT)



= Thyroglobuline

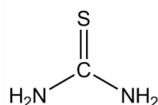
Schéma 2. Iodation d'un résidu Tyrosyle de la Thyroglobuline.

Toujours par un mécanisme radicalaire, en présence, entre autre, de la Thyroperoxydase (TPO), dans une étape ultérieure, la Monoiodothyroglobuline (MIT) et la Diiodothyroglobuline (DIT), vont subir une réaction de couplage (condensation oxydative), stimulée par la TSH, mais inhibée par les Antithyroïdiens de synthèse (comme le Carbimazole de la classe des Thioamides), qui va éliminer un Groupement Alanyle et aboutir à un reste 3,5,3'-Triodothyroglobuline, qui, après hydrolyse en présence d'Endopeptidases, sera à l'origine de la 3,5,3'-Triiodothyronine (T3) comme indiqué sur le Schéma 3.



De même, toujours par un mécanisme radicalaire en présence de TPO, deux molécules de Diiodothyroglobuline (DIT), vont subir une réaction de couplage qui va éliminer un groupement Alanyle et aboutir à un reste 3,5,3',5'-Tétraiodothyroglobuline, qui, après hydrolyse en présence d'Endopeptidases, sera à l'origine de la 3,5,3',5'-Tétraiodothyronine (T4) comme l'indique le Schéma 4.

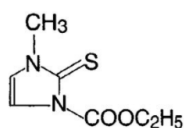
Les Antithyroïdiens de synthèse utilisés en thérapeutique, ont dans leur constitution, un groupement Thiourée.



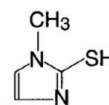
Molécule de Thiourée

Deux types de composés sont utilisés :

- un dérivé du Thio-imidazole, le Carbimazole (Néo-mercazole[®]). Le Carbimazole peu actif est métabolisé dans le foie en Thiamazole ou Méthimazole, un métabolite beaucoup plus actif. Le Carbimazole est considéré comme une Prodrogue sur le plan pharmacologique.

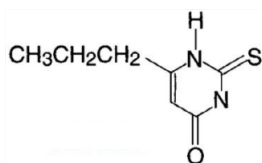


Molécule de Carbimazole

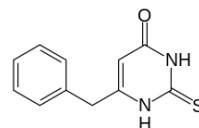


Molécule de Méthimazole

- Deux dérivés du Thio-2-uracile : le Propylthiouracile[®] et le Benzylthiouracile (Basdène[®]) :



Propylthiouracile[®]



Benzylthiouracile (Basdène[®])

Leurs propriétés pharmacologiques sont :

- l'inhibition de la Thyroperoxydase (TPO) qui assure, comme nous l'avons vu, l'Iodation de la Thyroglobuline.

Ces molécules médicamenteuses sont dégradées dans la Thyroïde, où elles subissent une iodation. Elles sont reconnues comme un substrat par la Thyroperoxydase et s'ensuit une compétition entre la Thyroglobuline (au niveau des restes Tyrosyle) et l'Antithyroïdien.

- l'inhibition du couplage des Iodotyrosines en Iodotyronines.

De plus, le Propylthiouracile et le Benzylthiouracile bloquent la désiodation périphérique de T4 en T3.

À noter aussi l'utilisation d'Iode radioactif pour traiter certaines Hyperthyroïdies. On utilise l'isotope I¹³¹ qui émet des rayonnements β peu pénétrants, mais de forte énergie sous forme d'Iodure de sodium. À noter que l'absence d'effet cancérigène de l'Iode 131 en thérapie, est attribuée à la destruction totale des cellules thyroïdiennes (« killing effect ») par les fortes doses administrées.

Ceci nous amène à nous souvenir de la catastrophe de Tchernobyl, qui a eu des conséquences désastreuses sur de nombreuses Thyroïdes et pas seulement en Ukraine (14), (15) et (16), évènement dramatique que nous développerons dans l'annexe 4.

Après ce douloureux rapport historique, revenons à la biosynthèse des Hormones thyroïdiennes, dont la complexité ne doit pas vous effrayer.



En ce qui concerne la biosynthèse de la 3,5,3'-Triiodothyronine (T3), résumée sur le Schéma 3, la réaction fait intervenir les résidus Tyrosyles les plus réactifs, situés en bout de chaîne en position 5 et 2476 de la Thyroglobuline. En fait chaque molécule de Thyroglobuline contient environ six MIT, cinq DIT, une à cinq T4, et on ne trouve qu'une seule T3 pour quatre molécules de Thyroglobuline.

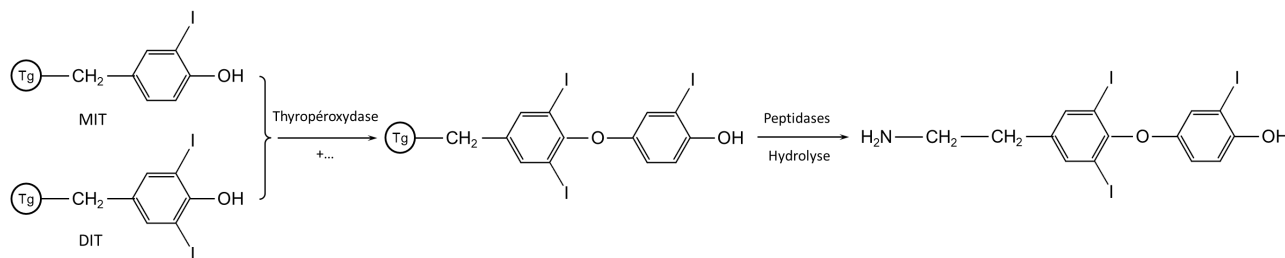


Schéma 3. Biosynthèse de la 3,5,3'-Triiodothyronine (T3).

Logiquement, la biosynthèse de la 3,5,3',5'-Tétraiodothyronine (T4 ou L-Thyroxine) fait intervenir la condensation radicalaire de 2 résidus 3,5-Diiodotyrosyle de la Thyroglobuline (DIT) comme l'indique le Schéma 4.

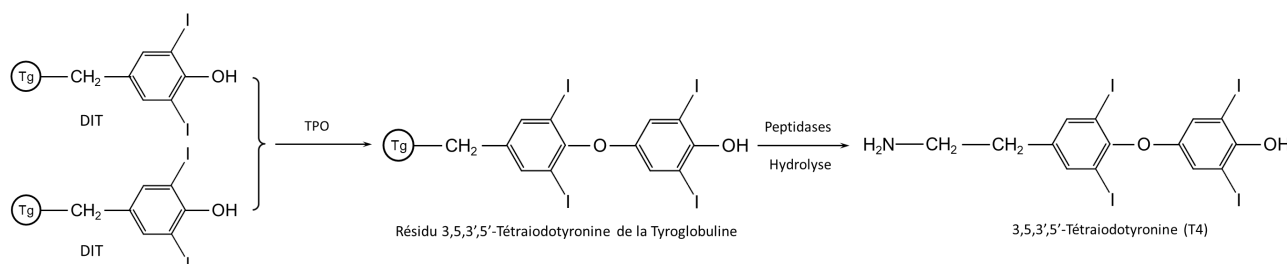


Schéma 4. Biosynthèse et de la 3,5,3',5'-Tétraiodothyronine (T4 ou L-Thyroxine).

L'hydrolyse, qui va libérer les deux Hormones thyroïdiennes (T3 et T4) est stimulée par une Hormone antéhypophysaire, la Thyrostimuline (TSH ou Thyroid Stimulating Hormone) ou Thyrotropine, elle-même activée par une Hormone sécrétée par l'Hypothalamus, la TRH (Thyreotropin Releasing Hormone) ou Protiréline.

Dans plusieurs tissus, hors de la Thyroïde, une partie de la Thyroxine (T4) subit une désiodation (perte d'un atome d'Iode) en présence d'une Désiodase, avec formation de 3,5,3'-Triiodothyronine(T3) et libération d'un Anion iodure (I^-), qui est recyclé.

Chez l'Homme, la demi-vie de T4 dans le plasma est en moyenne de 7 jours, tandis que celle de la T3 n'est que d'un jour. Environ 80 % de la T4 est transformée en T3 et on peut considérer la T4 (L-Thyroxine), comme une Prohormone.

L'Hormone T3, la forme la plus active des Hormones thyroïdiennes, se fixe, comme les Hormones stéroïdes, sur un Récepteur nucléaire spécifique, une Protéine nucléaire (Histone), associée à l'ADN.

Cette fixation va déclencher la transcription de plusieurs gènes, qui vont entraîner la synthèse de plusieurs Protéines, dont diverses Enzymes.

Le résultat de cette interaction est essentiel, car les Hormones thyroïdiennes sont indispensables au développement normal de l'Homme et des Animaux. Les Hormones thyroïdiennes jouent un rôle crucial sur la croissance et le développement de tous les tissus, à tous les âges de la vie. En particulier elles sont indispensables pour le développement du Système nerveux central. Et elles sont indispensables pour toutes les espèces où elles existent. Par exemple, un têtard ne deviendra jamais une grenouille, s'il n'a pas d'Hormones thyroïdiennes...



4. LE LEVOTHYROX : UNE OPOTHERAPIE SUBSTITUTIVE THYROÏDIENNE, PAR UN MEDICAMENT A MARGE THERAPEUTIQUE ETROITE.

Comme décrit précédemment, le Lévothyrox[®] est à base de L-Thyroxine, sous forme de Sel de sodium.

Le Lévothyrox est l'un des médicaments les plus prescrits en France. De nombreuses causes possibles d'Hypothyroïdie sont décrites et ce sont approximativement trois millions de patients qui sont traités en France, dont 85 % de femmes, ces pathologies étant plus fréquentes chez elles.

Ce traitement contraignant doit être pris quotidiennement à vie (sauf dans des rares cas d'Hypothyroïdie réversible).

Fait important à bien noter, **le Lévothyrox a une marge thérapeutique étroite ce qui implique qu'il faut respecter scrupuleusement la posologie prescrite par le médecin traitant.** En effet le moindre déséquilibre au niveau des taux sanguins des Hormones thyroïdiennes va entraîner **des effets secondaires, allant soit dans le sens d'une Hypothyroïdie, soit vers une Hyperthyroïdie.**

La L-Thyroxine est une Molécule organique aromatique (qui possède des Noyaux benzéniques) ayant une fonction Phénol (un Noyau benzénique lié à une Fonction Hydroxyle Ar-O-H), qui renferme 4 atomes d'Iode (au total 65 % d'Iode par molécule), dont la formule est décrite en page 6 et que l'organisme synthétise à partir d'un Acide α aminé, la L-Tyrosine (formule p 7).

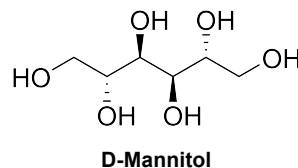
Il faut remarquer que les Molécules iodées, d'origine biologique, sont peu fréquentes et que la présence d'Iode dans leur structure (Iode qui est un élément au rayon atomique important) entraîne généralement une instabilité dans le temps, surtout en présence de chaleur.

En mars 2012, en France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a demandé au laboratoire Merck d'améliorer la formule du Lévothyrox, dont la teneur en Hormone thyroïdienne, la Lévothyroxine, pouvait diminuer au cours du temps, du fait d'un abaissement de sa concentration, au contact des excipients contenus dans les comprimés.

Fin mars 2017, une nouvelle formule est mise sur le marché français pour, selon le laboratoire Merck, obtenir une meilleure stabilité, d'où une concentration mieux maîtrisée en principe actif, la L-Thyroxine. Pour tenter d'améliorer la stabilité du Lévothyrox, Merck va maintenir le principe actif, la L-Thyroxine, mais en changeant ses concentrations selon les préparations.

Par contre Merck va remplacer, dans les excipients, le Lactose par du Mannitol. Le Lactose, étymologiquement « le Sucre du lait », présent dans le lait de vache (mais aussi en moindre quantité dans le lait de chèvre, de brebis, etc.) est reconnu parfois comme source d'intolérance alimentaire, suite à la présence de Galactose. Les symptômes de l'intolérance au Lactose sont principalement des ballonnements, des crampes d'estomac douloureuses et des diarrhées.

Le Mannitol est aussi un produit naturel, retrouvé dans quelques végétaux, algues et champignons. Sa structure est proche de celle des Sucres simples (les Oses), mais il possède uniquement des fonctions Alcools, d'où le nom de Polyols [famille dans laquelle on retrouve les Glycols, le Glycérol et de nombreux autres produits naturels du règne végétal comme le Xylitol (Polyol extrait de l'écorce de bouleau) ou l'Inositol (que l'on trouve dans le riz brun, le son d'avoine...) et le lait maternel].



Le Mannitol est peu absorbé par voie digestive, l'absorption après administration orale, ne correspondrait qu'à 7 % (1). Il est utilisé en médecine humaine ou vétérinaire, par voie parentérale, en particulier à visée diurétique du fait de ses qualités hypertoniques (c'est un diurétique osmotique qui n'est pas métabolisé) par exemple en cas d'œdème cérébral ou de glaucome. Il a été également proposé dans la protection rénale et



dans l'insuffisance rénale avec oligo-anurie (le D-Mannitol agit en augmentant le volume du compartiment extracellulaire et donc le débit sanguin rénal) (2).

Il était aussi utilisé, en association avec d'autres molécules, pour accélérer l'excrétion de certaines molécules toxiques, lors de la réalisation d'une « diurèse alcaline », en particulier pour toutes les intoxications par un Acide faible (par exemple les intoxications par les Barbituriques, les Salicylés, les Bromures alcalins...) (3). Actuellement le Mannitol ne fait plus partie des protocoles de diurèse alcaline (4).

Même s'il est reconnu comme ayant peu d'effets secondaires par voie orale, par contre en cas de surdosage, son fort effet laxatif peut entraîner des troubles intestinaux avec diarrhée, surtout chez les insuffisants rénaux. Il est par ailleurs reconnu par l'AFSSAPS, comme excipient à effet notoire du fait de troubles digestifs (5).

Mais ce n'est pas un excipient dangereux par cette voie et il est d'ailleurs classé comme « GRAS » (Generally Recognised As Safe), littéralement « généralement reconnu comme sûr » et ceci par la très tatillonne Food and Drug Administration (FDA) étasunienne.

Utilisé par voie parentérale, ici en perfusion par voie veineuse (la voie entérale est la voie d'administration digestive et la voie parentérale est la voie autre que la voie entérale, par injection intramusculaire, intraveineuse, sous-cutanée...), il est responsable chez l'Homme, de nombreux effets indésirables qui sont notés par l'ANSM (1). Ces effets indésirables, dont surtout des déséquilibres hydro-électrolytiques (possibilité de déshydratation avec hypotension, vertiges), des atteintes cardiaques (possibilité d'angine de poitrine), des atteintes neurologiques (maux de tête, convulsions) ainsi que l'apparition d'autres voies thérapeutiques, expliquent qu'il soit moins utilisé par voie parentérale, en particulier dans les diurèses osmotiques et contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque et/ou rénale et/ou de diabète.

Ces effets secondaires sont liés à ses diverses propriétés.

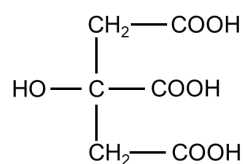
En effet :

- il est diurétique osmotique,
- il est agoniste direct des récepteurs au GABA de type A,
- il entraîne une réduction de la transmission monosynaptique, induisant vraisemblablement une diminution de l'excitabilité neuronale et une élévation du seuil de stimulation électrique de l'aire motrice corticale,
- il a des effets psycholeptiques, modérant l'activité cérébrale, sédatifs et anticonvulsivants.

En fait comme excipient dans le Lévothyrox, vu sa concentration et sa faible biodisponibilité par voie orale, il est assez improbable qu'il soit responsable des effets secondaires observés (mais il y a peut-être des personnes hypersensibles, en particulier à l'effet laxatif, chez les patients traités par le Lévothyrox nouvelle formule...), par contre il peut modifier la biodisponibilité de la L-Thyroxine.

Pour éviter la dégradation dans le temps de la L-Thyroxine, il a été ajouté de l'Acide citrique, un Triacide organique présent dans de nombreux produits naturels (les agrumes, en particulier le citron, auquel il doit son nom), dont la toxicité semble très modérée... c'est en effet une molécule omniprésente qui joue un rôle essentiel dans les processus vitaux comme constituant du Cycle de Krebs de la Chaîne respiratoire mitochondriale (la Respiration cellulaire des Cellules eucaryotes).

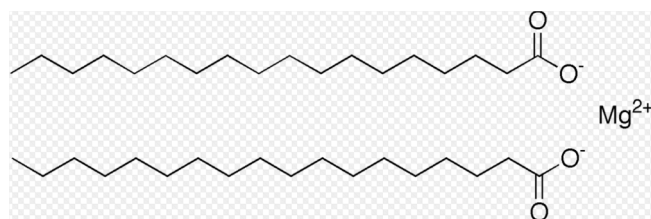
L'Acide citrique, est considéré par les agences de sécurité de tous les pays comme un additif alimentaire, sans restriction de la quantité utilisée dans les bonnes pratiques de fabrication comme le rappelle l'ANSM (1). Il est lui aussi considéré comme « GRAS » par la FDA.



Acide citrique



Enfin comme excipient minoritaire, on retrouve du Stéarate de magnésium, un Sel minéral d'un Acide gras naturel, qui, n'étant que très peu soluble dans l'Eau, n'étant pas absorbé par voie intestinale (nous dit-on...), n'est pas répertorié officiellement comme toxique. Le Stéarate de magnésium est lui aussi reconnu comme « gras » par la FDA depuis 1979. Il y a aussi du Stéarate de magnésium dans l'ancienne formule du Lévothyrox.



Stéarate de magnésium

Selon le laboratoire Merck, cette modification dans la composition des excipients, n'intervient pas sur la Biodisponibilité de la L-Thyroxine... À notre humble avis, rien n'est moins certain, car de longues expérimentations sont nécessaires pour affirmer un tel résultat...or à notre connaissance, seules deux études ont été entreprises à ce jour !

D'autres excipients ont été conservés et sont retrouvés dans l'ancienne et la nouvelle formule. Ce sont l'Amidon de maïs, la Gélatine et le Croscarmellose sodique (12).

Et si par hasard, les réels effets secondaires, ressentis par certains patients depuis le changement de formule du Lévothyrox, étaient dus tout simplement à la L-Thyroxine elle-même, dont la concentration sanguine serait mal maîtrisée, ou tout du moins différente, entre l'ancienne et la nouvelle formulation ? « That is the real question ! ».

Nous avons décrit en annexe I : l'Anatomie, la Physiologie et les Pathologies thyroïdiennes, les différents symptômes ressentis en cas d'Hypothyroïdie ou d'Hyperthyroïdie. Il est admis que les symptômes cliniques d'un déséquilibre thyroïdien ne sont pas spécifiques et peuvent être très variables d'un malade à l'autre (en dehors de cas caricaturaux d'Hypo ou d'Hyperthyroïdie).

L'arrêt brutal du traitement par Lévothyrox peut être dramatique, des cas mortels sont signalés, dont certains sont en cours d'expertise médico-légale.

La substance active, la Lévothyroxine sodique, figure en France au 8^e rang des molécules les plus vendues en pharmacie, après le Paracétamol, l'Ibuprofène ou l'Amoxicilline, selon un rapport de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), datant de 2013.

Depuis le changement fin mars 2017 de la composition du Lévothyrox, les autorités sanitaires (ANSM) ont enregistré des milliers de signalements de patients (plus de 9 000 en 6 mois selon Agnès Buzin, la Ministre de la Santé), se plaignant d'effets secondaires, qui semblent s'accélérer avec le temps.

Devant un tel constat, sur une période aussi courte, on doit s'interroger sur l'efficacité de l'ANSM pour informer les professionnels de santé (médecins, pharmaciens...) et plus largement tout le public. Le laboratoire a informé les 100 000 professionnels de santé par un simple courrier le 27 février. Les pharmaciens étaient invités à terminer les stocks de l'ancienne formule, pour ne pas faire coexister les deux types de boîtes. Il était recommandé aux médecins prescripteurs de « *confirmer l'équilibre thérapeutique* » par un suivi spécifique, uniquement pour les personnes à risque : femmes enceintes, enfants, personnes âgées, patients atteints d'une maladie cardiovasculaire...

Mais parmi les professionnels de santé il y a de grands optimistes !

Ainsi sur sa page Facebook, le docteur Violaine Guérin, endocrinologue, déclare que si cette Hormone thyroïdienne de substitution est prescrite à dose adéquate, « elle ne pourra qu'être utile et efficace » (7). En cas de surdosage « il suffit de corriger le traitement et les symptômes rentreront dans l'ordre » ! Pour cette spécialiste, on assiste depuis plusieurs mois, à une carence de communication irresponsable des



Associations, ce qui, bien entendu, va entretenir chez les patients un stress permanent et, dans les médias, une polémique qui va entretenir le doute et la suspicion !

Bien entendu, il faut bien trouver des responsables !

On peut consulter sa lettre aux 3 millions de patients sous Lévothyrox sur le net (8)... mais il semblerait que les Associations aient joué leur rôle de lanceurs d'alerte (Annexe 5).

L'ANSM sensible à ces inquiétudes, a ouvert un numéro vert le 0 800 97 16 53. Suite à cette ouverture l'ANSM, vient de notifier le jeudi 12 octobre 2017, que « moins de 0,6 % des patients ont signalé des effets secondaires ». Cela concerne quand même 14 633 signalements reçus par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ! (9). De ce fait une enquête de pharmacovigilance est en cours... Il nous semble qu'il est bien temps de le faire !

Olivier Kaminski, l'un des avocats d'un collectif de victimes, suggère de rechercher les responsabilités respectives de Marisol Touraine, la Ministre de la Santé de l'époque, et celle de Dominique Martin, le directeur général de l'ANSM. Actuellement toutes les autorités sanitaires reconnaissent qu'il s'agit d'une crise liée d'une part à un défaut d'information et d'autre part à une déficience dans la diffusion des données elles-mêmes auprès des citoyens...un bien triste constat d'une impuissance politique constante dans le domaine de la Santé ! Cela va réécarter du scandale du Médiateur, à celui annoncé des 11 Vaccins obligatoires... sans oublier le problème de la Dépakine, cet anti-épileptique qui fait actuellement beaucoup parler de lui.

La comédienne Annie Duperey, également traitée par Lévothyrox depuis douze ans, a elle aussi, tiré la sonnette d'alarme **début septembre, dans une tribune publiée sur le site de l'Association française des malades de la Thyroïde**, avant d'être reçue par la ministre de la Santé. Pour quel résultat ?

Enfin, une pétition citoyenne a été mise en ligne au mois de juin 2017, pour exiger le retour à l'ancienne formule, ou la mise à disposition des deux formulations. Plus de 272 000 personnes l'ont déjà signée.

Devant cette crise sanitaire qui prend de l'ampleur, la Justice a décidé le 15 septembre d'ouvrir une enquête préliminaire, après les plaintes de plusieurs victimes. Selon un dernier bilan, **365 plaintes ont été déposées à ce jour** et confiées au pôle de santé publique du **tribunal de grande instance de Marseille**, dont la compétence s'étend jusqu'à Lyon, siège français du laboratoire allemand Merck qui produit ce médicament. Compte tenu des 14 000 personnes (sur 3 millions de patients) qui ont signalé des effets indésirables, la justice prévoit un nombre important de plaintes. L'enquête va tenter de répondre aux nombreuses interrogations concernant la décision prise par la Ministre de la Santé fin 2012, de demander au laboratoire Merck, de revoir la formulation de son Lévothyrox.

C'est seulement le 15 septembre qu'Agnès Buzin, notre ministre de la Santé, a enfin pris les premières décisions qu'il fallait, comme le précise dans son blog le Dr Dominique Dupagne, qui est aussi chroniqueur à France Inter, et qu'il faut saluer pour avoir courageusement examiné et étudié le dossier de bioéquivalence des pharmacologues, du laboratoire Merck-Serono, qui fait quand même 3 000 pages (6) !

La Ministre a demandé à l'ANSM de publier les données sources du laboratoire Merck, à savoir le dossier de bioéquivalence entre l'ancienne et la nouvelle formule de Lévothyrox. Et elle a annoncé la remise à disposition transitoire de stocks de médicaments identiques à l'ancienne formule et la mise sur le marché de nouveaux génériques du Lévothyrox, citant également les gouttes de Thyroxine[®], comme une alternative pour des patients en difficulté.

Le Dr Dupagne, aidé par des spécialistes pharmacologues, a pu analyser en détail les données de l'étude du laboratoire Merck-Serono, concernant la bioéquivalence entre l'ancien et le nouveau Lévothyrox (10).

Il signale déjà le travail rigoureux et la qualité scientifique du dossier des pharmacologues de Merck-Serono, même s'il avait été plus judicieux, sur un plan éthique, de confier ce travail à une équipe indépendante... mais il ne faut pas trop rêver ! Avec ce travail au-dessus de toutes critiques, n'ayant aucune raison de douter de la véracité des données, les conclusions tirées permettent de comprendre le pourquoi de cette crise et surtout pourquoi des patients ont présenté des signes.



En regardant les courbes de dosages dans le sang pour les sujets étudiés, il apparaît que pour la grande majorité d'entre-eux, l'absorption et la diffusion sanguine de la Lévothyroxine sont remarquablement superposables entre les deux formules (ancienne et nouvelle). Même s'il est noté une variation importante du taux de Lévothyroxine d'un sujet à l'autre, pour un même sujet, les taux sanguins de Lévothyroxine sont quasiment identiques, quand on passe de l'ancienne à la nouvelle formule. Donc, dans la très grande majorité des cas, les patients ne devraient pas rencontrer de problèmes et, de ce fait ne devraient pas présenter de symptômes lors du passage de l'ancienne à la nouvelle formule.

Mais il existe des résultats discordants pour un très petit nombre de sujets (11). Et comme le signale le D^r Dupagne, cette étude a été faite sur 204 sujets de moins de 50 ans, ethniquement homogènes, sans problèmes thyroïdiens, avec un bilan hépatique et rénal normal, éliminant donc les insuffisants hépatiques et rénaux, ne prenant aucun autre médicament ni compléments alimentaires, ne buvant pas certains jus de fruits (certainement pas de jus de pamplemousse...), ne suivant pas de régime... C'est ce qui se passe pour toutes les études similaires. Mais on étudie alors une population idéale, ce qui n'est pas le cas pour les patients prenant la Lévothyroxine.

Malgré ces réserves, il apparaît à la lecture des données détaillées de l'étude de bioéquivalence principale, que le nouveau Lévothyrox semble parfaitement adapté au remplacement de l'ancienne formule, ce que conteste à juste raison beaucoup de patients, victimes des effets secondaires, si handicapants.

Les troubles décrits par les utilisateurs de la nouvelle formule du Lévothyrox, peuvent relever de plusieurs causes, comme nous l'avons déjà noté :

- Une toxicité éventuelle des nouveaux excipients : hypothèse hautement improbable, qu'aucune preuve scientifique n'étaye actuellement. Et nous avons vu que la quantité de Mannitol par comprimé est insuffisante pour provoquer les troubles décrits, de même pour l'Acide citrique, ce qui est noté par l'ANSM, dans son rapport du 14 septembre (1).
- Une déstabilisation plus ou moins intense de l'équilibre hormonal thyroïdien, s'aggravant avec le temps, du fait de la nécessité d'un mois pour que les concentrations sanguines se stabilisent, chez 1 à 10 % des utilisateurs. C'est l'explication qui nous apparaît la plus vraisemblable, comme nous l'avons déjà souligné et cet avis est partagé avec d'autres, dont le Dr Dupagne. Par ailleurs l'ancienne formule entraînait dans le temps une dégradation de la L-Thyroxine et on peut imaginer qu'il ait été nécessaire de prescrire de plus fortes doses, que si l'Hormone avait été stable et non dégradée dans le temps. Avec la nouvelle formule on a peut-être, à posologie égale, plus d'Hormone à disposition, ce qui serait trop dosé pour certains patients. Les examens biologiques associés aux signes cliniques, dans le sens d'une Hyperthyroïdie, doivent permettre de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse.
- Il nous a été rapporté que certains patients devaient, en période estivale très chaude, changer leur posologie... Qui a tenu compte de cette réalité ?
- Un effet nocebo pour certains. Il est fort probable que pour quelques patients, après l'annonce médiatique de l'affaire, des troubles ont pu apparaître, ce qui est bien connu et ne jette aucun discrédit sur les patients. Cette réaction est bien humaine. Mais pour les patients ayant décrit leurs symptômes avant la médiatisation, ce ne peut être le cas, ni même pour les patients n'ayant aucun accès à l'information... ceci est de la pure logique !
- Une amplification des plaintes, par certains patients, afin de mieux se faire entendre devant la non prise en compte initiale de leur problème ? Cela est envisageable. Il faut parfois faire beaucoup de bruit pour se faire entendre... surtout s'il s'agit de problèmes sanitaires !

D'ailleurs des résultats préliminaires de l'enquête de pharmacovigilance « diligente » par l'ANSM viennent d'être rendus publics (12), (13). L'analyse a permis l'identification d'authentiques cas d'Hypo ou d'Hyperthyroïdie, confirmés par des valeurs de TSH, en dehors des normes attendues.

Ces effets, affectant des patients vraisemblablement sensibles à de très faibles variations de doses, viennent confirmer qu'il y a bien, pour un certain nombre de patients, une différence en termes de bioéquivalence, entre l'ancienne formule et la nouvelle formule de Lévothyrox[®].

Cette enquête conforte la possibilité de survenue de déséquilibre thyroïdien, quand un patient passe de l'ancienne formule du Lévothyrox[®] à la nouvelle formule. L'ANSM, devant la fréquence de signalements



inattendus (14 633 signalements, ce n'est pas rien...) et surtout la présence de signes cliniques identiques chez les patients, qu'ils soient en Hypo-ou Hyperthyroïdie, confirmés par des valeurs de TSH ou avec des TSH dans les normes attendues, demandent de plus amples investigations. L'ANSM a aussi lancé une étude de pharmaco-épidémiologie, pour étudier les effets du changement de formule et ceci sur l'ensemble des patients traités.

Affaire donc, à suivre avec attention...

Le vrai problème reste dans la communication des autorités sanitaires, dont on a pu constater le manque flagrant de transparence. Ainsi, pourquoi les données ont-elles été cachées, alors que la publication et la mise à disposition immédiate des données du rapport pharmacologique de bioéquivalence du laboratoire Merck-Serono, auraient très vite rassuré patients et prescripteurs ? C'est ce qu'on fait nos amis belges !

Le Directeur de l'ANSM, Dominique Martin, assume clairement, que la communication sur le passage de l'ancienne à la nouvelle formule a été un « échec » et n'a pas permis la transmission de l'information aux malades (et aux médecins...).

Informé au lieu de cacher la réalité, voilà un des enseignements majeurs à tirer de ce fiasco médiatique.

En conclusion, il s'agit bien d'une « crise sanitaire » qui aurait pu être évitée par une information claire des patients et des prescripteurs, par la mise à disposition de tout un chacun, des données d'un rapport, normalement accessible à tous.

En pratique, pour les patients ne présentant pas de symptômes, il ne faut surtout rien changer et ils doivent continuer à prendre le nouveau Lévothyrox[®].

Pour les patients présentant des symptômes, il faut qu'ils consultent leur médecin traitant. Il sera apte, en fonction des signes cliniques qu'ils présentent, en s'aidant de dosages biologiques (TSH, T3, T4..) si besoin, et avec leur accord, de déterminer la conduite à tenir, qui pourra être un changement de posologie, ou pour certains un retour à l'ancienne formule ou pour d'autres, le passage à la Lévothyroxine en gouttes, la L-Thyroxine ou, au mieux, la prescription d'une nouvelle formule, puisque notre ministre nous a informé que d'autres laboratoires travaillaient à la mise au point de Lévothyrox « génériques ». Mais il ne faut pas oublier, comme le dit haut et fort le laboratoire Merck Serono, que l'ancienne formule de Lévothyrox[®] doit disparaître... ce qui, à notre sens, pourrait rapidement s'apparenter à une erreur stratégique.

L'ANSM a annoncé qu'il y a d'autres traitements, que la France va autoriser de façon temporaire ou définitive et répond ainsi à l'inquiétude des patients et à leur souhait de disposer rapidement d'autres traitements. À ce jour, ils se verront proposer par leur médecin, plusieurs nouveaux traitements à base de Lévothyrox :

- la L-Thyroxine[®] Serb :

Le laboratoire Serb a augmenté la production de son traitement L-Thyroxine[®] Serb. Cette solution buvable en gouttes, disponible sur le marché depuis 2008, reste toutefois « réservée prioritairement aux enfants de moins de 8 ans, aux personnes qui présentent des troubles de la déglutition et aux patients ayant déjà eu une prescription de cette spécialité, avant le 31 août 2017 » même si *des approvisionnements à hauteur de 18 000 flacons par semaine sont assurés depuis octobre 2017, permettant de répondre aux demandes supplémentaires.*

- la L-Thyroxin[®] Henning : dès la mi-octobre 2017, le laboratoire Sanofi a mis à disposition en France la L-Thyroxin[®] Henning, un comprimé sécable disponible. Ce médicament était jusqu'ici commercialisé en Allemagne. Il sera importé en France et le pharmacien remettra au patient la notice traduite en français, pour l'occasion. Une demande d'autorisation de mise sur le marché est en cours et pourrait permettre une commercialisation définitive en France. *Près de 200 000 traitements ont déjà été à ce jour dispensés. Cette spécialité est mise à disposition de manière pérenne sur le marché français.*

- le Thyrofix[®] ; du laboratoire helvète Unipharma, est en vente depuis la première semaine de décembre. Ce médicament générique dispose d'une AMM depuis le 20 septembre 2017.

- l'Euthyrox[®] : c'est le nom allemand de l'ancien Lévothyrox. Il est disponible en France de façon temporaire, depuis le 2 octobre 2017 en boîtes de 100 comprimés sécables. Il est produit par le



laboratoire Merck-Serono, pour une prescription exclusivement réservée aux patients souffrant d'effets indésirables durables liés à la prise du Lévothyrox nouvelle formule.

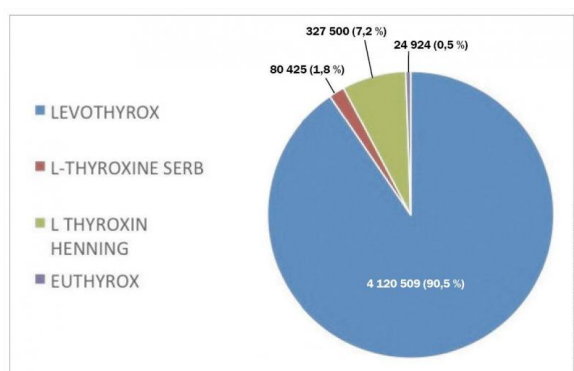


Figure 6. Répartition de la dispensation cumulée des spécialités à base de Lévothyroxine, du 16 octobre au 6 décembre 2017.

Et par ailleurs, de nouvelles spécialités sont attendues. Le marché français pourrait en effet accueillir une spécialité sous la forme d'une nouvelle galénique en capsule molle, le TIROSINT CAPS®, analogue sans excipient produit par les Laboratoires GENEVRIER-IBSA.

La demande d'AMM est en cours d'instruction et est soutenue par une pétition émanant de patients demandant sa mise sur le marché avec prise en charge de la Sécurité Sociale accordée. En définitive, l'arsenal thérapeutique à disposition des patients, serait de 6 spécialités différentes.

En tout cas l'intervention le 15 septembre, un peu tardive, d'Agnès Buzin a été décisive et a permis de sortir, peut être provisoirement, de cette crise... Attendons la suite avec attention !

Mais on ne peut s'empêcher de se demander s'il était vraiment justifié de changer de formule ? Y avait-il eu un nombre suffisant de plaintes de la part des médecins et des patients, pour se lancer dans cette aventure qui, humainement, tourne au cauchemar pour certains ?

L'ANSM avait demandé au laboratoire Merck ce changement de formule, « afin de garantir une stabilité plus importante de la teneur en substance active (Lévothyroxine) tout le long de la durée de conservation du médicament ». Le laboratoire Merck a réalisé, à la demande de l'ANSM, cette modification de la formule de Levothyrox (21).

Il faut savoir que dans l'ancienne formule, la Lévothyroxine se dégradait semble-t-il à une vitesse notable. En effet, dans certains comprimés, la quantité de Lévothyroxine pouvait diminuer de 30 % en 6 mois (22), diminution qui aurait dû justifier la demande de changement de formule. Le remplacement du Lactose par du Mannitol et l'ajout de l'Acide Citrique comme conservateur, diminue cette perte de substance active dans la nouvelle formule, la concentration en Lévothyrox ne diminuant que de moins de 5 % au bout de 2 ans.

Mais le mieux est parfois l'ennemi du bien ! Le retour à l'ancienne formule pour toutes celles et ceux qui manifestent des troubles avec la nouvelle formule serait une solution radicale qui conviendrait à beaucoup. Mais ce ne serait qu'une solution transitoire et Thierry Hulot, le directeur des activités pharmaceutiques de Merck Serono en France, vient d'ailleurs de signaler dans un communiqué publié jeudi 14 décembre 2017, que le laboratoire Merck ne prévoit pas de fournir l'ancienne formule du Levothyrox au-delà de mars 2018.

Que va-t-il advenir de ces 0,6 % de patients présentant des effets secondaires indésirables avec la nouvelle formule ? C'est bien là, la principale question. Et les diverses manifestations et actions judiciaires menées par ces patients, qui s'impatientent, sont là pour nous le rappeler. Au-delà de changements de formule il y a surtout des patients en souffrance et il faut trouver une solution pour les soulager au plus vite... Tous nos vœux pour que 2018 leur apporte enfin la solution souhaitée.

Le 22 janvier 2018

André PICOT, Toxicochimiste, Jean DUCRET, Physicochimiste, Thierry FRÉMIOT, Médecin.





BIBLIOGRAPHIE

- (1) Dossier du 14 septembre 2017 de l'ANSM sur l'Acide citrique et le D-Mannitol, consultable et téléchargeable à l'adresse :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7751ed2213d09387c6dbe72d65682ce0.pdf

- (2) JACOB L, Diurétiques et insuffisance rénale aiguë, in « MAPPAR 2006 », p595-604.

- (3) Baud F et Garnier R, « Toxicologie clinique », 6^e édition. Ed Médecine-Sciences Flammarion Paris-2017.

- (4) Diurèse alcaline SAMU 38 – Toxicologie Clinique – CHU Grenoble Alpes, Dernière révision : Novembre 2016, consultable à l'adresse.

<http://www.evidal.fr/data/toxin/com/vidal/data/toxin/traitemt/diosmoal.html>

- (5) AFSSAPS. Liste des excipients à effet notoire, 2^e révision du 9 mars 2009, consultable à l'adresse.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf

- (6) Rapport de bioéquivalence, concernant le Lévothyrox.

http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Rapports-Syntheses-Medicaments#folder_110079

- (7) Lévothyrox : l'initiative du Dr Guérin, endocrinologue, pour calmer la panique.

https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2017/09/12/levothyrox-linitiative-du-dr-guerin-endocrinologue-pour-calmer-la-panique_850158

- (8) Lettre aux 3 millions de Français sous Lévothyrox.

https://docs.lequotidiendumedecin.fr/PDF_redac/cp-lettre_aux_3_millions_de_francais_sous_levothyrox-dr_guerin-170908%202.pdf?_ga=2.19338353.859612995.1505205029-1484675687.1456479966

- (9) Nouveau Levothyrox : moins de 0,6 % des patients ont signalé des effets indésirables.

http://www.jim.fr/medecin/actualites/pro_societe/e-docs/nouveau_levothyrox_moins_de_0_6_des_patients_ont_signale_des_effets_indesirables_168025/document_actu_pro.phtml

- (10) Crise du Lévothyrox Acte II.

<http://www.atoute.org/n/article362.html>

- (11) Comme le dit très justement le Dr Dupagne dont nous reprenons les mots :

« Nous ne sommes pas des clones, et la diversité de l'humain aboutit logiquement à l'existence de variations par rapport à la norme, de sujets qui présentent une différence d'absorption/diffusion entre les deux formules. La publication des données montre que ces différences ne touchent heureusement qu'un petit pourcentage de sujets, et que leur amplitude est faible, contrairement à ce que pouvait laisser craindre l'omerta autour de ces données qui restaient inaccessibles jusqu'à présent.



Néanmoins, une différence faible chez certains sujets, pour un médicament à marge thérapeutique aussi étroite, est parfaitement compatible avec les conséquences suivantes (qui correspondent grosso-modo à la situation actuelle) :

- aucun problème pour 90 à 95 % des utilisateurs.
- Un déséquilibre modéré pour 5 à 10 % des utilisateurs, soit tout de même 150 000 à 300 000 personnes
- Un déséquilibre important pour 1 % des utilisateurs, soit 30 000 patients qui ont été profondément déstabilisés, qui n'en ont compris la cause qu'*a posteriori* après des semaines de souffrance, et qui manifestent une colère légitime dans les réseaux sociaux et les médias.

Cette vision rassurante est néanmoins fondée sur plusieurs prérequis :

- que des taux sanguins à peu près identiques de Lévothyroxine soient bien représentatifs d'un effet identique sur l'organisme. Pour se libérer de ce postulat toujours délicat, il aurait fallu tester le nouveau LEVOTHYROX chez des patients et sur une durée plus longue, et suivre à la fois leur TSH et leur ressenti.
- Que les taux sanguins mesurés pendant trois jours soient suffisants pour évaluer la bioéquivalence, alors que du fait de la demi-vie de 6 jours de la lévothyroxine, l'équilibre sanguin ne sera atteint qu'au bout d'un mois.
- Que les marqueurs utilisés pour comparer les produits soient pertinents pour la Lévothyroxine : surface sous la courbe et concentration maximale. Autant ces marqueurs paraissent adaptés pour un antalgique ou un antibiotique, autant pour la Lévothyroxine, on aurait pu tout aussi bien s'intéresser à la moyenne des deux dernières mesures (48 et 72^e heure) qui donne une idée du taux résiduel d'hormones.
- Ces prérequis rendent plutôt péremptoire le terme « bioéquivalence » qualifiant ce type d'étude. Un terme plus pertinent pourrait être hématoéquivalent ou bioapprochant. Seule une étude à long terme (et très coûteuse) chez de nombreux patients permettrait d'affirmer une véritable bioéquivalence.

(12) *L'enquête de pharmacovigilance de l'ANSM.*

<http://ansm.sante.fr/content/download/111053/1407189/version/1/file/Rapport-Levothyrox-PV-oct-2017.pdf>

(13) *Levothyrox : premiers résultats de l'enquête de l'ANSM.*

https://www.legeneraliste.fr/actualites/article/2017/10/12/levothyrox-premiers-resultats-de-lenquete-de-lansm_312338?xtor=EPR-2-%5BNL_info_du_jour%5D-20171012#utm_source=gene&utm_medium=newsletter&utm_term=&utm_content=20171012&utm_campaign=NL_infodujour

(14) *L'Iode de Tchernobyl.*

<http://www.laradioactivite.com/site/pages/liodedetchernobyl.htm>

(15) *1986-2011 - L'accident de Tchernobyl et ses conséquences pour l'environnement et la santé.*

Le panache radioactif.

http://www.irsn.fr/FR/connaissances/Installations_nucleaires/Les-accidents-nucleaires/accident-tchernobyl-1986/consequences-homme-environnement/Pages/3-Le_panache_radioactif.aspx#.We4DFGi0OUk

(16) *1986-2016 : Tchernobyl, 30 ans après Tchernobyl en 2016.*

http://www.irsn.fr/FR/connaissances/Installations_nucleaires/Les-accidents-nucleaires/accident-tchernobyl-1986/2016-Tchernobyl-30ans-apres/Pages/0-Tchernobyl-2016-30ans-apres-Sommaire.aspx#.We4EKWi0OUk



- (17) Guiraud-Vitoux et coll. *Le cancer de la thyroïde après Tchernobyl : l'Iode 131 seul responsable ? Conséquences en termes de pratique médicale*. 2008 Bull Cancer, 95 : 191-195.
- (18) In « *Toxicologie nucléaire environnementale et humaine* », chapitre 26, Iode, p 489-505. Editions Tec & Doc Lavoisier, Paris.
- (19) *Tchernobyl, un nuage sans fin, la BD*.
<http://www.asso-malades-thyroide.fr/wordpress/index.php/2017/03/22/tchernobyl-un-nuage-sans-fin-la-bande-dessinee/>
- (20) E 572 Stéarate de magnésium, Magnésium stéarate.
<http://www.additifs-alimentaires.net/E572.php>
- (21) *Levothyrox (lévothyroxine) : changement de formule et de couleur des boîtes - Point d'Information actualisé*.
<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>
- (22) Vennetier P. *Lévothyrox. D'où viennent ses effets indésirables ? Que Choisir Santé* décembre 2017 n°122, p 10.
[https://www.francetvinfo.fr/sante/levothyrox/levothyrox-le-laboratoire-merck-ne-prevoit-pas-de-fournir-l-ancienne-formule-du-medicament-au-dela-de-2018_2514569.html#xtor=EPR-51-\[levothyrox-le-laboratoire-merck-ne-prevoit-pas-de-fournir-l-ancienne-formule-du-medicament-au-dela-de-2018_2514569\]-20171214](https://www.francetvinfo.fr/sante/levothyrox/levothyrox-le-laboratoire-merck-ne-prevoit-pas-de-fournir-l-ancienne-formule-du-medicament-au-dela-de-2018_2514569.html#xtor=EPR-51-[levothyrox-le-laboratoire-merck-ne-prevoit-pas-de-fournir-l-ancienne-formule-du-medicament-au-dela-de-2018_2514569]-20171214)
- (23) *Pétition Mise à disposition TIROSINT CAPS analogue sans excipient au Lévothyrox*.
<https://blogs.mediapart.fr/tcr13/blog/201217/petition-mise-disposition-tirosint-analogue-sans-excipient-au-levothyrox>
- (24) Lacour B, Belon JP, « *Physiologie humaine* » Juin 2016, Édition Lavoisier, Paris.
- (25) *Cours de Biochimie des Hormones thyroïdiennes* du P^r Makrelouf.
http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/bioch2an16-04_3-hormones_thyroidiennes_makrelouf.pdf
- (26) *Lettre d'info de l'ANSM*.
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Levothyrox-R-levothyroxine-comprimes-secables-nouvelle-formule-suivi-des-patients-a-risque-pendant-la-periode-de-transition-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
- (27) *Lévothyrox : une notice diffusée par la justice, pour faciliter les plaintes* 23/09/2017.
https://www.legeneraliste.fr/actualites/article/2017/09/23/levothyrox-une-notice-diffusee-par-la-justice-pour-faciliter-les-plaintes_312048?xtor=EPR-2-%5BNL_info_du_jour%5D-20170923#utm_source=gene&utm_medium=newsletter&utm_term=&utm_content=20170923&utm_campaign=NL_infodujour
- (28) *La polémique sur le Levothyrox, expliquée en six points*. Le Monde 7/9/2017.
http://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2017/09/07/pourquoi-le-medicament-levothyrox-fait-il-polemique_5182477_4355770.html#QiV66DrWSSgh3j3f.99



(29) *Lévothyrox : les patients enfin écoutés.*

<http://www.notretemps.com/sante/levothyrox-point-sur-la-situation,i150290>

(30) *Barbara Demeneix : Le cerveau endommagé. Comment la pollution altère notre intelligence et notre santé mentale.* Éd Odile Jacob Sciences, Paris. 2016 ISBN : 978-2-7381-3391-5.

(31) *Les maladies thyroïdiennes, une pathologie fréquente, le guide pratique pour le patient.*

<https://files.medipedia.be/DEPL-L-THYRO-FR.pdf>

(32) *MediPedia, l'Encyclopédie des maladies.*

<https://fr.medipedia.be/hyperthyroidie/diagnostic/prise-de-sang-et-diagnostic-dhyperthyroidie>

(33) *Cours sur les hypothyroïdies :*

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.6.html>

(34) *Médiathèque de l'ANSM.*

http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Rapports-Syntheses-Medicaments#folder_110079

(35) *Vlaeminck_Guillem V, Wémeau JL, « Les récepteurs des hormones thyroïdiennes. Implications en physiologie et pathologie », Act Med Int Métabo Hormones Nutrition, 2002 ; vol VI (3) 101-111.*

(36) *Jacques Decourt (2011) Thyroïde. Encyclopaedia Universalis. Tome 23 p 788-792, Paris.*

(37) *Baud F., et Garnier R., Mannitol p 662 – in « Toxicologie clinique » 6^e édition, Lavoisier Médecine, Paris, 2017.*

(38) *Pascale Santi et Sandrine Cabut Lévothyrox, Radiographie d'une crise. Le Monde Science et Médecine, mercredi 20 septembre 2017.*



ANNEXES



ANNEXE 1 :

HORMONES THYROÏDIENNES ET PATHOLOGIES THYROÏDIENNES

1. Les hormones thyroïdiennes.

Les Hormones thyroïdiennes jouent un rôle essentiel sur la croissance et le développement de tous les tissus, à tous les âges de la vie. En particulier elles sont indispensables pour le développement du système nerveux central.

Si un nouveau-né n'a pas d'Hormones thyroïdiennes, ce qui est le cas dans l'Hypothyroïdie néonatale (qui est dépistée systématiquement en France, le 3^e jour après la naissance depuis 1978, par le test de Guthrie et qui permet de dépister d'autres maladies) il ne se développera pas normalement et une Hormonothérapie de substitution (par de la L-Thyroxine en gouttes...) doit être instituée le plus rapidement possible (au 10^e jour) et à vie. Seul ce traitement permettra une croissance et un développement intellectuel normaux.

Les Hormones thyroïdiennes ont en effet un rôle fondamental, au niveau du développement du Système nerveux dans :

- la maturation du cerveau,
- la myélinisation des fibres nerveuses,
- la croissance des dendrites, des axones et des corps cellulaires,
- la synaptogenèse (mise en place des connexions synaptiques entre neurones).

Il est à noter que ce développement du cerveau, peut être perturbé par toutes substances interférant avec les Hormones thyroïdiennes. En effet, de nombreuses molécules peuvent avoir un rôle de perturbateurs endocriniens au niveau de la fonction thyroïdienne (pour en savoir plus on ne peut que conseiller l'intéressant document de la biologiste française Barbara Demeneix : « Le cerveau endommagé. Comment la pollution altère notre intelligence et notre santé mentale » aux éditions Odile Jacob. Sciences, Paris, ISBN 978-2-7381-3391-5).

Après la naissance les Hormones thyroïdiennes sont indispensables à la croissance. On a vu leur rôle primordial dans le développement du système nerveux central (et donc de l'intelligence) mais elles jouent aussi un rôle dans la croissance osseuse, ayant une action synergique avec une autre hormone, la GH (Growth Hormone ou Hormone de croissance ou Somatotropine) elle aussi, synthétisée par l'Hypophyse. Ces 2 Hormones agissent conjointement pour favoriser une croissance normale : la GH permet la chondrogenèse et la croissance des cartilages, la T3 et la T4 permettent la maturation et l'ossification et agissent indirectement par l'intermédiaire de la GH, dont elles stimulent la sécrétion et la synthèse et dont elles potentialisent l'action, au niveau des cartilages de conjugaison.

Les Hormones thyroïdiennes contrôlent également l'éruption dentaire.

Les Hormones thyroïdiennes interviennent au niveau du développement fœtal (os, système nerveux, éruption dentaire...) du cœur, des reins, du métabolisme, du système pileux, des réflexes et de l'activité musculaire, du transit intestinal, de la libido... et tous ces lieux d'intervention expliquent les signes cliniques lors d'anomalies au niveau des Hormones thyroïdiennes,

soit dans le sens d'une Hyperthyroïdie (trop d'Hormones thyroïdiennes),

soit dans le sens d'une Hypothyroïdie (pas assez d'Hormones thyroïdiennes).

On détaille en partie ces signes dans le Tableau 1, mais, pour exemple, on notera la tachycardie, l'augmentation de la libido en cas d'Hyperthyroïdie et à l'inverse la bradycardie et la baisse de la libido en cas d'Hypothyroïdie.



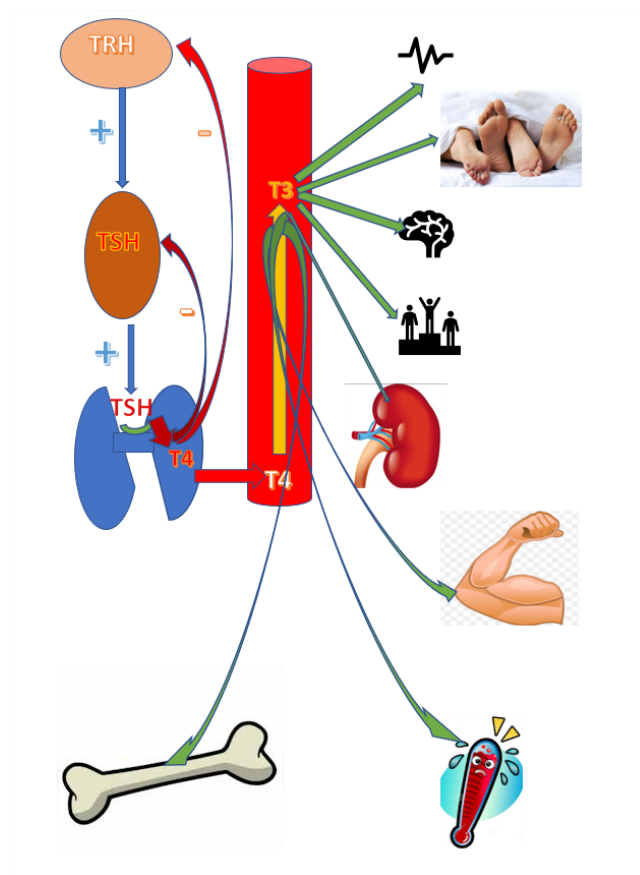


Schéma 5. Régulation de la sécrétion des Hormones thyroïdiennes avec l'axe Hypothalamo-hypophysaire ; effets de ces Hormones sur différents tissus et organes.

2. Pathologies thyroïdiennes.

Dans le cas des Hypothyroïdies, selon le niveau de l'atteinte en cause on distingue :

- les Hypothyroïdies dues à une anomalie de fonctionnement de la glande thyroïde, insuffisance thyroïdienne avec biologiquement une TSH élevée et diminution de T3 et T4,
- les Hypothyroïdies, dues à un défaut de stimulation de la glande thyroïde par l'Hypothalamus ou l'Hypophyse, insuffisance thyrotrope qui se voit généralement dans un tableau d'insuffisance hypophysaire. Biologiquement, on constate une valeur TSH basse, ainsi que des valeurs de T3 et T4 basses.

Ce sont ces Hypothyroïdies qui sont traitées par la L-Thyroxine.

Pour les lecteurs voulant en savoir plus sur la physiologie humaine, nous conseillons la lecture des chapitres 12 (axe Hypothalamo-hypophysaire) et 13 (glande Thyroïde) de l'ouvrage « Physiologie humaine », de Bernard Lacour et Jean-Paul Belon, édition Elsevier-Masson, Paris, publié en juin 2016.

On distingue en fait dans l'insuffisance thyroïdienne classiquement :

- le Myxœdème^(*).

l'Insuffisance thyroïdienne avancée donne lieu à un Myxœdème (nom assimilé à l'Hypothyroïdie). Il s'agit de troubles cutanéophanériens et d'une infiltration cutané-muqueuse.



Appareil Organe Fonction	Hyperthyroïdie	Hypothyroïdie
Libido	Augmentation.	Diminution.
Cœur	Tachycardie (effet chronotrope positif), augmentation du débit cardiaque par augmentation de la contractilité ventriculaire (effet inotrope positif), troubles rythmiques en particulier fibrillation auriculaire.	Bradycardie, diminution du débit cardiaque.
Intestins	Diarrhée.	Constipation.
Métabolisme	Augmentation de la production de chaleur/de la consommation d'oxygène/du métabolisme par stimulation enzymatique favorisant les processus d'oxydation mettant en jeu les mitochondries, mains chaudes et moites, thermophobie, sueurs.	À l'inverse diminution de la synthèse de la plupart des protéines enzymatiques et de la consommation d'oxygène et du fonctionnement des mitochondries. Chute de la température, frilosité, peau sèche.
Poids	Amaigrissement par stimulation surtout de la lipogenèse et diminution des stocks lipidiques, malgré une hyperphagie.	Prise de poids : Myxœdème ^(*) .
Système nerveux	Hyperexcitabilité, insomnie, irritabilité, nervosité, pleurs, tremblements des extrémités, réponses exagérées aux stimuli de l'environnement.	Ralentissement du discours, somnolence, manque d'énergie, atteinte de la mémoire, apathie, ralentissement psychomoteur.
Muscles et métabolisme de la créatine	Raccourcissement de la vitesse de décontraction musculaire (ancien test diagnostique du réflexe achilléen).	Décontraction et relaxation musculaire ralenties. CPK sérique élevée. Augmentation de volume des muscles par infiltration par des substances mucoïdes.
Poumon	Hyperventilation.	Hypoventilation.
Cholestérolémie	Diminution.	Augmentation.
Métabolisme glucidique	Effet hyperglycémiant.	
Métabolisme protidique	Fonte musculaire par augmentation de la protéolyse, fatigue.	Diminution du tonus musculaire.
Métabolisme hydro-minéral	Stimulation de la diurèse.	À l'inverse rétention d'eau avec œdèmes des membres inférieurs
TSH	Basse, voire effondrée.	Élevée.

Tableau 1. Signes cliniques des Hyperthyroïdies et des Hypothyroïdies.

On note :

1. Infiltrations cutanée et sous cutanée :

- Visage arrondi, en pleine lune, avec paupières gonflées, lèvres épaisses, faux œdème élastique, comblant les creux sus claviculaires et axillaires.
- Mains, pieds, doigts boudinés.



- Masses musculaires tendues, sensibles, lentes à se décontracter, parfois pseudo-hypertrophie musculaire, mais il existe une diminution de la force prédominant aux racines. Il existe souvent des myalgies, des crampes.
- Paresthésies des doigts, dues à l'infiltration du canal carpien.
- Prise de poids modérée, due à l'infiltration.

2. Infiltration muqueuse :

- Hypoacousie,
- Macroglossie, infiltration laryngée et des cordes vocales, avec voix rauque, plus grave, dysarthrie, troubles qui, joints au ralentissement, donnent à la patiente une voix typique.
- Ronflements.

3. Troubles cutanés et des phanères :

- Peau sèche, écailleuse, teint cireux avec Erythrocyanose des lèvres et des pommettes.
- Cheveux secs, clairsemés, sourcils raréfiés (signe de la « queue du sourcil », très inconstant), aisselles sèches et dépilées, pilosité pubienne peu fournie.

- Signes d'hypométabolisme.

1. Ralentissement global :

- Physique : lenteur, limitation des activités, asthénie.
- Psychique : syndrome dépressif, entrecoupé parfois de crises d'agressivité.
- Intellectuelle : désintérêt.

2. Diminution de la température centrale, frilosité, perte de la sudation.

3. Troubles cardiovasculaires :

- Bradycardie, assourdissement des bruits du cœur
- Tendance à l'hypotension artérielle
- La diminution du débit cardiaque et de la consommation en Dioxygène (O₂) du myocarde, peuvent masquer une insuffisance coronaire, qui ne deviendra symptomatique, que lors de la mise en route du traitement substitutif.

4. Constipation.

5. Troubles neuromusculaires.

Outre l'infiltration, la diminution de la force, la pseudo-hypertrophie, le ralentissement des réflexes, bien visible lors de la percussion des tendons achilléens (lenteur à la décontraction), des neuropathies périphériques ont été décrites.

6. Aménorrhée parfois, chez la femme en période d'activité génitale.

- Étiologies des Hyperthyroïdies.

Maladie de Basedow (Hyperthyroïdie d'origine auto-immune, avec exophtalmie), la plus fréquente des causes d'Hyperthyroïdie.

Nodule toxique thyroïdien hypersécrétant (adénome toxique).

Goitre multinodulaire toxique.

Hyperthyroïdie iatrogène (Amiodarone, produit de contraste iodé).

Thyrotoxicose à TSH normale ou élevée : adénome hypophysaire thyrotrope, syndrome de résistance aux Hormones thyroïdiennes, dans sa forme hypophysaire dominante (mutation du récepteur β aux Hormones thyroïdiennes).



- Étiologies des Hypothyroïdies

Origine auto-immune : la plus fréquente dans les pays occidentaux.

Les insuffisances thyroïdiennes auto-immunes ont un caractère familial.

Elles sont associées volontiers à d'autres maladies auto-immunes, dans le cadre de polyendocrinopathies auto-immunes, chez le même patient ou d'autres membres de la famille : vitiligo, maladie (anémie) de Biermer, diabète insulino-dépendant, ménopause précoce...

L'association avec une insuffisance surrénale auto-immune, constitue le Syndrome de Schmidt.

L'Hypothyroïdie de ces étiologies auto-immunes est due :

- soit à des anticorps anti-péroxydase (anti TPO),
- soit à des anticorps bloquants le récepteur de la TSH.

Anticorps anti TPO :

- Thyroïdite de Hashimoto (avec parfois au début des signes d'Hyperthyroïdie), accompagnée d'un goitre qui touche surtout la femme d'âge moyen et s'accompagne de titres élevés d'anticorps anti-TPO, plus accessoirement d'anticorps anti-thyroglobuline. La thyroïdite de Hashimoto peut être associée ou succéder à une maladie de Basedow (initialement avec Hyperthyroïdie).
- La Thyroïdite atrophique ou Myxœdème idiopathique avec atrophie de la glande thyroïde, qui touche surtout la femme âgée.
- Thyroïdite du post-partum avec Hypothyroïdie précédée parfois d'une phase transitoire d'Hyperthyroïdie. Elle est souvent peu symptomatique, mais serait fréquente, avec une prévalence de 5 à 10 %. De bon pronostic, car généralement spontanément régressive....mais pouvant récidiver, lors les autres grossesses.

D'origine iatrogène, des Cytokines (Interférons α et γ) déclenchent parfois une réaction auto-immune thyroïdienne, avec le plus souvent Hypothyroïdie (mais aussi parfois une maladie de Basedow avec Hyperthyroïdie).

Anticorps bloquant le récepteur de la TSH : certains des anticorps, se fixant sur le récepteur de la TSH (TBII), peuvent le stimuler et créer une maladie de Basedow, mais plus rarement le bloquer et entraîner alors une Hypothyroïdie.

- Carence iodée

C'est l'étiologie la plus fréquente des Hypothyroïdies dans des zones de grande carence iodée et d'endémie goitreuse (Afrique centrale, Népal... et, il y a des années dans les Alpes, le Jura, les Pyrénées, les Vosges...)

Responsable d'insuffisance thyroïdienne grave dès le stade intra-utérin, lorsque la mère est carencée, avec goitre volumineux, crétinisme, troubles neurologiques irréversibles. C'est l'ancien tableau du « Crétin goitreux des Alpes ». En 2010, dans des régions diverses du globe, le plus souvent en moyenne montagne, hauts-plateaux, vallées profondes de haute-montagne, en Afrique et en Asie centrale, on estime à 2 millions de nouveaux cas par an le nombre d'enfants atteints de crétinisme par carence iodée. Le crétinisme endémique par carence iodée a été éliminé ailleurs, en particulier pour ce qui nous concerne dans les régions montagneuses de France, par l'utilisation du sel de table et d'autres aliments enrichis en Iode. Il faut toujours vérifier que le sel de table que l'on consomme régulièrement est bien enrichi en Iode, car ce n'est pas toujours le cas pour tous les sels disponibles à la vente.

- Causes iatrogènes

Médicamenteuses :

- L'apport massif d'Iode peut bloquer l'organification de l'Iode et entraîner une Hypothyroïdie, si l'échappement normal à cet effet ne se produit pas (effet Wolff Chaikoff).



Sur une Thyroïde normale, la surcharge iodée est responsable de « l'effet Wolff Chaikoff » : baisse transitoire de l'hormonosynthèse, qui est suivie d'un retour à la normale appelé « échappement à l'effet Wolff Chaikoff ».

De nombreuses molécules médicamenteuses et produits de contraste iodés, peuvent en être la cause, en particulier une molécule utilisée en cardiologie comme antiarythmique, l'Amiodarone (Cordarone®). Ces Hypothyroïdies surviennent le plus souvent sur une pathologie thyroïdienne auto-immune asymptomatique.

Les surcharges iodées ne sont pas alimentaires, mais iatrogènes : Amiodarone, produits de contraste radiologiques iodés, antiseptiques (Polyvidone iodée : Bétadine®). À noter que l'Amiodarone peut aussi être responsable d'Hyperthyroïdie, par un mécanisme de destruction vésiculaire, sur une Thyroïde apparemment saine.

- Lithium : sous forme de Carbonate (Teralithe®), cette molécule utilisée comme médicament dans certaines affections psychiatriques, comme les troubles bipolaires, a une action antithyroïdienne qui peut survenir après des années de traitement. Comme avec l'Iode, la pathologie peut révéler une pathologie auto-immune de la Thyroïde.
- Antithyroïdiens de synthèse, comme le Néomercazole® dont la molécule active, la Carbimazole, bloque l'Hormonogénèse thyroïdienne en inhibant l'organification de l'Iode et le Basdène® dont la molécule active le Benzylthiouracile, agit par le même mécanisme.

Chirurgie :

- Thyroïdectomie totale, effectuée pour le traitement d'un cancer thyroïdien.
- Thyroïdectomie subtotale effectuée pour le traitement d'une maladie de Basedow : l'insuffisance thyroïdienne peut survenir des années après la chirurgie et elle est le résultat du développement d'une pathologie auto-immune sur le moignon restant.

Radiothérapie cervicale externe :

Après irradiation pour diverses pathologies (maladie de Hodgkin, cancer ORL) du fait d'une destruction de la glande ou à l'induction d'une pathologie thyroïdienne auto-immune due à l'irradiation.

Radiothérapie métabolique :

- C'est l'effet attendu d'une Iodo-Radiothérapie, utilisée dans le traitement de la maladie de Basedow.
 - L'Hypothyroïdie peut survenir, mais elle est rare après irradiation pour adénome toxique.
- Thyroïdite subaiguë de De Quervain :

Dans un contexte banal de virose, éventuellement avec des signes ORL, la Thyroïde est le siège d'un phénomène inflammatoire, qui évolue en plusieurs temps :

- une première période d'Hyperthyroïdie par lyse cellulaire (libération d'Hormones thyroïdiennes),
- suivie d'une phase d'Hypothyroïdie peu symptomatique, avec un retour spontané à la normale, dans un délai de quelques semaines ou mois, parfois émaillée de récurrences,
- et une réaction immunitaire peut faire monter le taux des anticorps anti TPO, mais moins que dans les Thyroïdites d'Hashimoto.

Mais une évolution vers une Thyroïdite de Hashimoto est possible, avec Hypothyroïdie à traiter.

- Causes plus rares d'Hypothyroïdie

- Maladies infiltratives de la Thyroïde : sarcoïdose, tuberculose, lymphomes, Thyroïdite de Riedel (Thyroïdite fibreuse d'étiologie inconnue).
- Troubles congénitaux :
 - agénésie thyroïdienne,
 - ectopie, anomalie de migration de la Thyroïde (restant en position linguale),
 - mutations de gènes, codant pour les Protéines des Thyrocytes (ou cellules folliculaires), responsables de troubles de l'Hormonosynthèse : Thyroglobuline, Peroxydase...



- Mutation du récepteur de la TSH, responsable dans ce cas de son blocage (et pas de son activation qui entraîne alors une Hyperthyroïdie...). Il s'agit d'une affection génétique exceptionnelle.
- Mutation du récepteur des Hormones thyroïdiennes également nommé syndrome de résistance aux Hormones thyroïdiennes, qui peut être responsable d'une Hypothyroïdie, mais avec biologiquement la TSH et la T4L élevées. La plupart des cas sont asymptomatiques. Une Hyperthyroïdie peut survenir.

Insuffisance thyroïdienne

Dans ce cas, l'Hypothyroïdie s'intègre dans le cadre d'une insuffisance antéhypophysaire globale, touchant d'autres sécrétions endocrines. L'Hypothyroïdie est généralement discrète. Les étiologies sont celles des insuffisances hypothalamiques et hypophysaires, dont nous vous épargnerons le catalogue...

et bien sûr, l'Hypothyroïdie congénitale.



ANNEXE 2 :

AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE ET THYROÏDE

Hypophyse et Hypothalamus.

L'Hypophyse (aussi nommée Tige pituitaire) est une petite glande endocrine par la taille mais très importante, de forme ovale qui est située à l'intérieur du crâne, à la base du cerveau, protégée par ce que l'on appelle la selle turcique. Cette selle turcique est en fait une fosse, la fosse pituitaire ou fosse sphénoïdale, il s'agit d'une gouttière, en fait une rainure creusée transversalement à la face supérieure d'un os du crâne appelé le Sphénoïde. L'Hypophyse est par ailleurs reliée, par la tige hypophysaire, à l'Hypothalamus, situé au-dessus d'elle.

L'Hypothalamus est :

- une glande endocrine (sécrétant l'Hormone antidiurétique ou Vasopressine et l'Ocytocine qui stimule les contractions utérines lors de l'accouchement, permet le lien mère-enfant et qui joue aussi un rôle important dans la sexualité et la fécondation de l'ovule par un spermatozoïde, dont d'ailleurs elle permet la libération par l'éjection du sperme chez l'Homme..... Ces 2 hormones sont stockées dans l'Hypophyse.
- L'Hypothalamus joue le rôle de chef d'orchestre des glandes endocrines de l'organisme.
- Il sécrète également des Hormones stimulantes à action sur l'Antéhypophyse dont la TRH (Thyrotropin Releasing Hormone), qui stimule la sécrétion de TSH par l'Hypophyse.
- Il sécrète aussi :
 - la Gn-RH ou LH-RH (Luteotropin Releasing Hormone) qui déclenche la sécrétion de LH suivie avec un certain décalage de la sécrétion de FSH
 - la CRH (Corticotropin Releasing Hormone), qui permet la libération de l'ACTH
 - la PRH (Prolactin Releasing hormone), qui permet la libération de Prolactine
 - la GH-RH (Growth Releasing Hormone), qui permet la libération de GH ou Growth Hormone, l'Hormone de croissance.
- Elle a également un rôle dans le contrôle de l'activité du Système nerveux végétatif.

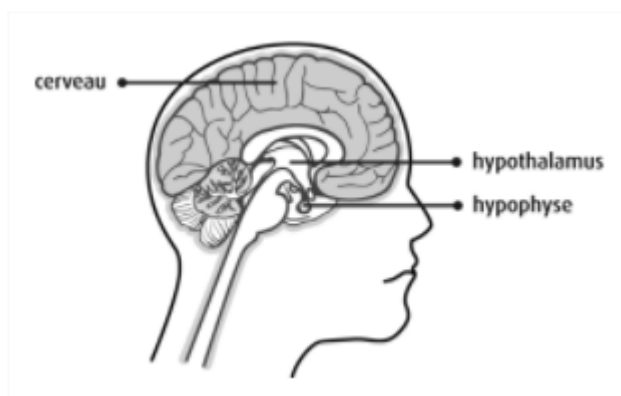


Schéma 6. Situation de l'Hypothalamus et de l'Hypophyse au niveau cérébral.

L'Hypophyse est divisée en 2 parties :

- le lobe antérieur ou Antéhypophyse ou Adénohypophyse,
- le lobe postérieur ou Post-hypophyse ou Neurohypophyse.

L'Hypophyse est une glande endocrine essentielle qui libère plusieurs Hormones impliquées dans le contrôle des autres glandes endocrines de l'organisme.



Au niveau de l'Adénohypophyse, elle sécrète ainsi la Thyréostimuline ou TSH qui agit sur la glande thyroïde.

Mais elle sécrète aussi l'ACTH ou Hormone adénocorticotrope, la Prolactine, l'Hormone de croissance ou Somatotrophine ou GH, la FSH ou Hormone folliculostimulante, l'Hormone lutéinisante ou LH et l'Hormone mélanotrope ou MSH.

Au niveau de la Post-hypophyse, il n'y a pas de sécrétion, mais stockage de 2 hormones sécrétées par l'Hypothalamus : l'Ocytocine et l'Hormone antidiurétique.

Pour revenir à la Thyroïde, au niveau de la captation de l'Iode, il y a une autorégulation par l'Iode lui-même, cette captation étant d'autant plus importante que la glande est pauvre en Iode et inversement. Quasiment immédiatement après l'oxydation de l'Iode, il y a l'iodation de la Tyrosine sur les groupements Tyrosyles situés à la surface de la Thyroglobuline. La fixation d'un atome d'Iode forme la Monoiodotyrosine (MIT) et celle d'un deuxième atome d'Iode sur ce même groupement Tyrosyle conduit à la Diiodotyrosine (DIT).

La glande thyroïde sécrète 2 Hormones thyroïdiennes, la T3 et la T4, de même squelette, la Thyronine, ne se différenciant que par leur nombre d'atomes d'Iode (T3 = 3,5,3'-Triiodothyronine, T4 = 3,5,3',5'-Tétraiodothyronine ou Thyroxine). Sur le plan physiologique, seule cette Triiodothyronine, résultant du couplage entre MIT et DIT et cette Tétraiodothyronine, résultant du couplage de 2 DIT, sont les Hormones thyroïdiennes actives qualitativement et quantitativement. La T4 est une Pro-hormone, alors que la T3 est l'Hormone biologiquement active.

Il y a également sécrétion d'une rT3 ou « reverse » T3 (3,3',5'triiodothyronine) qui est très peu active.

Ce couplage des MIT et DIT est sous la dépendance d'une Enzyme, une Peroxydase, la Thyroperoxydase ou TPO, qui est stimulée par la TSH et à l'inverse inhibée par un excès d'Iode ou bien par des molécules ayant des propriétés antithyroïdiennes (qu'elles soient naturelles ou bien de synthèse).

La TSH a donc de nombreux effets sur la Thyroïde :

- elle augmente le poids et la vascularisation de la Thyroïde,
- elle augmente la captation de l'Iode et l'iodation de la Thyroglobuline,
- elle augmente la synthèse de Thyroglobuline et des Hormones thyroïdiennes,
- elle augmente la désiodation des Iodotyrosines.

Les Iodothyronines sont ensuite libérées dans la circulation générale, cette étape étant également sous contrôle de la TSH. Une faible partie des Hormones est libre dans la circulation (de l'ordre de 0,03 % pour la T4 et 0,3 à 0,4 % pour la T3).

La majeure partie des Hormones est fixée sur des Protéines plasmatiques transporteuses, les TBP (« Thyroxine Binding Proteins »). Cette fixation est réversible. Dans le sang, les Hormones sont liées, à plus de 99 %, à des Protéines de liaison. Les Hormones sont liées pour 75 à 80 % à une α 1-Globuline synthétisée par le foie, la Thyroxine Binding Globulin (TBG), dont la synthèse est sous la dépendance des Œstrogènes et pour le reste à la « Thyroxin Binding Prealbumin » (TBA), appelée aussi Transthyréline et à l'Albumine.

T3 et T4 n'ont pas la même affinité pour les Protéines de liaison, ce qui explique les différences de concentration des formes libres. Les Hormones liées aux Protéines, constituent un réservoir circulant important d'Hormones, évitant également leur fuite par élimination urinaire et diminuant leur clairance métabolique.

Seule la fraction libre des Hormones est active, capable de pénétrer dans les cellules, pour exercer ses diverses fonctions métaboliques.

Et cette fraction libre des Hormones exerce un rétrocontrôle sur l'Hypophyse, régulant ainsi la sécrétion de TSH.

La concentration plasmatique des deux Hormones thyroïdiennes est de 50 à 150 nmol/L (soit 80 μ g/L en moyenne) pour la T4 et de 0,8 à 2,5 nmol/L (soit 1 μ g/L en moyenne) pour la T3. La Thyroxine est donc l'Hormone majoritaire dans le compartiment sanguin, représentant 98% des Hormones thyroïdiennes circulantes.



La TSH agit par l'intermédiaire de récepteurs membranaires (à AMP cyclique), sur la cellule folliculaire (ou Thyrocyte).

La sécrétion de TSH est stimulée par le froid, qui agit sur l'Hypophyse et cette stimulation passe par une augmentation de la sécrétion de TRH par l'Hypothalamus.

Et on l'a vu, la T3 et la T4 exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de TRH et de TSH, comme schématisé ci-dessous.

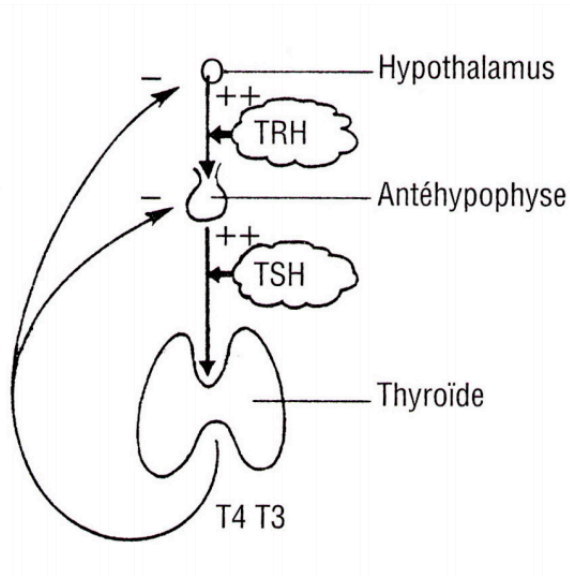


Schéma 7. Rétrocontrôle des hormones thyroïdiennes sur la sécrétion de TRH et de TSH.

À noter également pour être complet que la Dopamine et les agonistes dopaminergiques, inhibent la sécrétion basale de TSH et que la Somatostatine, inhibe la réponse de la TSH à la TRH.

La Somatostatine ou GH-IF ou SRIF ou GIF (à ne pas confondre avec la Somatotropine ou GH) est une Hormone synthétisée par l'Hypothalamus et par de nombreuses cellules, les Cellules D pancréatiques et intestinales. Ces cellules sont des cellules neuro-endocrines.

La Somatostatine a de nombreux effets par un contrôle inhibiteur sur la sécrétion de nombreuses autres hormones pancréatiques, intestinales et hypophysaires.

En particulier au niveau hypothalamo-hypophysaire, la Somatostatine régule la sécrétion de la TSH, (et ceci, en inhibant la réponse de la TSH à la TRH) et de l'Hormone de croissance (ou GH) en ayant un effet inhibiteur sur leur sécrétion. De fait, au niveau de la Thyroïde, en résulte une diminution de la sécrétion de T3 et de T4.

Il apparaît que la sécrétion des Hormones thyroïdiennes est un phénomène complexe, difficile à résumer simplement et succinctement.

Comme déjà cité, dans l'organisme la demi-vie des Hormones thyroïdiennes est plus longue pour la T4 (6 jours) que pour la T3 (1 jour).





ANNEXE 3 :

OXYDATION DU DIODE EN CATION IODINIUM

ATC - 1^e édition, 27 janvier 2018

L'oxydation de l'Anion iodure (I^-) est un processus complexe, pouvant aboutir au moins en théorie, à deux types d'Entités électrophiles (Entités avides en électron), soit le Radical iode (I^\bullet) soit le Cation iodinium (I^+).

Dans ce second cas, la Thyroperoxydase (TPO), Enzyme peroxydante qui existe sous deux formes, oxydée (TPO^+) et réduite (TPO^-), fixerait l'Anion iodure (I^-) en libérant du Diode ($I-I$), qui, à son tour formerait le Cation iodinium (I^+), selon le schéma ci-dessous :

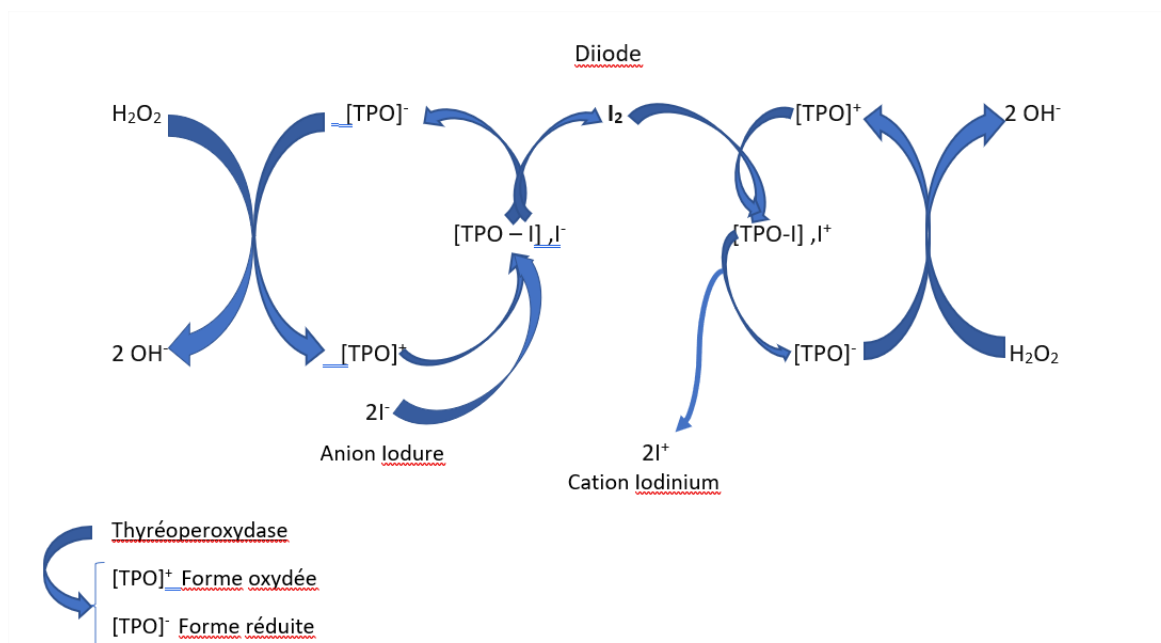


Schéma 8. Oxydation du Diode en cation Iodinium en présence de Thyroperoxydase.

Ultérieurement, la réaction de couplage entre les deux Entités iodotyrosyles, pour aboutir à des Groupements iodothyronines, constituants de la Thyroglobuline, est aussi catalysée par la Thyroperoxydase comme l'indique les schémas de la page 10.



ANNEXE 4 :

TCHERNOBYL

ATC - 1^e édition, 27 janvier 2018

Il y a trente ans, le 26 avril 1986 à 1 h 23 du matin, le réacteur n°4 de la centrale nucléaire de Tchernobyl, en Ukraine, explose accidentellement lors de la réalisation d'un essai technique. Au total, ce seront près de 12 milliards de milliards de Becquerels qui, en 10 jours, partiront dans l'environnement, soit 30 000 fois l'ensemble des rejets radioactifs atmosphériques émis en une année par les installations nucléaires, alors en exploitation dans le monde. La grande majorité des éléments radioactifs, 84 % de l'activité totale rejetée, avait une période radioactive inférieure à un mois.

Parmi les Isotopes de l'Iode radioactif, il y avait surtout de l'Iode-131 (I^{131}). L'exposition de la glande Thyroïde a principalement été réalisée par l'ingestion d' I^{131} . Les autres voies de contamination et les autres Radionucléides, ont eu une contribution marginale, même s'il y a eu d'autres Isotopes d'Iode dégagés. En effet, certains auteurs incriminent en particulier l'Iode-132 (I^{132}) et l'Iode-133 (I^{133}) qui ont été dispersés jusqu'en Grèce [dont les frontières ont laissé passer le nuage, à la différence de la France, très attentive à protéger ses citoyens] (17), (18), (21) ! L'activité due à l' I^{131} relâchée lors de cette catastrophe, aurait été estimée à 3×10^{17} Bq (UNSCEAR, 2000) ce qui, en masse, correspond à la dispersion de 65 grammes de cet Isotope. Ces chiffres donnent une idée de l'extrême radioactivité de cet élément (18). En comparaison, les Hôpitaux français utilisent, à visée thérapeutique et/ou diagnostique, une quantité d' I^{131} annuelle de l'ordre de 10^{10} Bq.an⁻¹

Dans les zones contaminées de Biélorussie, d'Ukraine et de Russie, l'accident a provoqué de nombreux cancers de la Thyroïde, chez les personnes exposées âgées de moins de 18 ans au moment de l'accident. Aujourd'hui, l'augmentation des cancers de la Thyroïde est toujours d'actualité.

Un nombre de 6 848 cas en Biélorussie, Russie et Ukraine est évoqué, chez les enfants âgés de moins de 18 ans au moment de l'accident, pour la période 1991-2005.

Pour celles et ceux qui veulent en savoir plus, nous conseillons le site de l'Association Française des Malades de la Thyroïde (AFMT), où une BD reprenant la chronologie des faits est proposée : « Tchernobyl, un nuage sans fin », ainsi que plusieurs liens concernant l'affaire du Lévothyrox, à l'adresse mise en annexe (19).

En tout cas, nous nous souviendrons longtemps de ce nuage radioactif qui se serait arrêté aux frontières de la France... mais là, c'est encore un autre scandale médiatique, dans lequel aucune responsabilité n'a été retenue ! Le Professeur Pellerin, responsable de cette annonce iconoclaste, a même reçu la légion d'honneur ! À la suite des polémiques et des procès qui ont suivi cette affaire, il a été blanchi par la Cour de Cassation en 2006.





ANNEXE 5 :

EDITO DE L'ASSOCIATION « ALTERNATIVE SANTE »

<http://www.asso-malades-thyroide.fr/wordpress/index.php/category/accueil/>

ATC - 1^e éditon, 27 janvier 2018

Le 19 janvier 2018 à 17 h 06, « Alternative Santé », contact@abonnes.alternativesante.fr, a écrit :

« Depuis le scandale [Levothyrox de l'été dernier](#) et face à l'incurie des pouvoirs publics dans la gestion des effets indésirables de la « nouvelle formule », plusieurs plaintes ont été déposées. Après les 1 200 personnes autour de l'Association Française des Malades de la Thyroïde (AFMT) portant plainte pour « non-assistance à personne en danger » et « mise en danger de la vie d'autrui » en septembre dernier, 23 patients ont attaqué récemment en référé les laboratoires Merck à Toulouse pour « préjudice d'anxiété », du fait d'un défaut d'approvisionnement du Levothyrox ancienne formule (Euthyrox). Car, malgré les effets d'annonce du ministère en octobre dernier, l'ancienne formule ne représentait en décembre dernier que 0,5 % des produits à base de lévothyroxine en pharmacie.

Lorsqu'on connaît les [les effets indésirables expérimentés par certains](#), effets indésirables expérimentés par certains, on comprend qu'ils soient prêts à faire des centaines de kilomètres pour aller acheter l'ancienne formule à l'étranger. Déboutés par la justice le 10 janvier dernier, car ils n'avaient pas pu prouver la difficulté de se procurer le médicament, les plaignants se tourneront vers un autre tribunal après avoir fait la tournée des pharmacies locales en présence d'huissiers...

Enfin, à l'initiative de l'association Alerte Thyroïde, des manifestations sont bientôt prévues à Lyon, Montpellier et Saint-Denis devant les sites de l'Agence du médicament (ANSM) pour obliger l'État à rendre l'ancienne formule disponible à tous.

Plus de renseignements :

[Association Française des malades de la Thyroïde.](#) »

