

Accueil ▶ Médicaments ▶ Nouveau LEVOTHYROX : vraiment bioéquivalent ?

Nouveau LEVOTHYROX : vraiment bioéquivalent ?

Chez un tiers des utilisateurs, il existe une différence d'absorption qui dépasse 20%



La modification du médicament LEVOTHYROX® à la demande de l'Agence du Médicament française (ANSM) a créé une crise sans précédent en France. Les médias ont relayé la colère de certains patients qui supportent mal la nouvelle formule, pourtant quasiment identique. Qu'en est-il exactement ? La nouvelle formule du LEVOTHYROX est-elle vraiment équivalente à la précédente ? Sommes-nous face à un problème de santé publique ou à un phénomène psychologique attisé par les médias et renforcé par l'effet nocebo ?

Suite à des précisions apportées ici <http://www.atoute.org/n/article359....> cet article sera édité demain matin. La version actuelle contient des erreurs.

Je vais aborder dans ce billet le fond scientifique de l'affaire. Pour résumer les épisodes précédents, l'ANSM a demandé au laboratoire Merck d'améliorer son médicament LEVOTHYROX dont la teneur en hormone thyroïdienne, la *lévothyroxine*, pouvait diminuer au cours du temps du fait de son altération au contact des excipients contenus dans les comprimés.

Les excipients sont des substances ajoutées au principe actif pour fabriquer un médicament. Ils ne sont pas destinés à avoir un effet pharmacologique. Ils peuvent néanmoins influencer l'absorption du principe actif par le tube digestif, ce qui explique que l'effet d'un médicament générique puisse ne pas être identique à celui du médicament original.

Outre la *lévothyroxine*, son principe actif, l'ancien comprimé de LEVOTHYROX contenait notamment du lactose, sucre issu du lait qui peut être source de troubles digestifs chez des sujets prédisposés. Il a été remplacé dans le nouveau LEVOTHYROX par du mannitol, autre sucre largement utilisé dans les produits alimentaires industriels sous le code [E421](#) qui améliore la stabilité. Il s'agit donc d'une amélioration réelle du médicament et rien à l'heure actuelle ne permet de douter de la qualité intrinsèque du nouveau LEVOTHYROX, qui se reconnaît au [graphisme légèrement différent des nouvelles boîtes](#).

La seule vraie question qui se pose à propos du nouveau LEVOTHYROX est de savoir si son effet chez un sujet privé d'hormone naturelle suite à une ablation ou une maladie de la thyroïde sera équivalent à celui de l'ancien médicament. C'est la question générale qui se pose pour les médicaments génériques, et "techniquement parlant", le nouveau LEVOTHYROX est un générique de l'ancien.

Les études de bioéquivalence

Comme leur nom le laisse entendre, les études de bioéquivalence sont destinées à vérifier que l'effet **biologique** de la copie ou de la nouvelle formule n'est pas significativement différent de l'original. Ce nom est un peu trompeur, car ce qui est vérifié, ce sont les caractéristiques de l'absorption du principe actif et non son effet sur l'organisme [1]. L'affirmation d'une bioéquivalence repose donc sur un postulat : *si la diffusion dans le sang du principe actif est à peu près identique à celle de l'original, l'effet biologique sur l'individu le sera lui aussi* [2].

Lorsque je me suis penché sur ce dossier pour ma [chronique scientifique sur France-Inter](#), j'ai cherché sans succès les références des études de bioéquivalence du nouveau LEVOTHYROX sur le site de l'ANSM, sur celui du laboratoire Merck, et dans la [lettre](#) que j'ai reçue en mars à ce sujet comme tous mes confrères. Cette absence est en soi une anomalie, s'agissant de la source d'information principale concernant la santé de 3 millions de Français. J'ai contacté l'ANSM, et après relance, son service de presse m'a envoyé un mail pour solliciter un entretien téléphonique avant d'accéder à ma demande... C'est finalement la présidente de l'association de patients [Vivre sans Thyroïde](#), Beate Bartes, qui m'en a fourni les références ! Il s'agit pourtant d'une [publication accessible à tous](#) bien que payante. Cette rétention d'information par l'ANSM est inacceptable.

Le diable est caché dans les détails

J'ai lu le [résumé](#) de cette publication scientifique, qui compare la biodisponibilité de l'ancien et du nouveau LEVOTHYROX chez 200 volontaires en bonne santé prenant alternativement les deux formules, comme cela se pratique de façon courante pour évaluer les médicaments génériques.

Les résultats principaux sont les suivants [3] : L'absorption moyenne ne diffère que de 0,7% entre les deux formules, avec un intervalle de confiance à 95% allant de - 4,4 à +3,2%. Ce résultat est parfaitement conforme aux exigences de l'ANSM qui demandait un résultat compris entre -10% et +10% au maximum. Voici la courbe des moyennes obtenues en faisant des prises de sang régulières avec les deux formules du médicament chez les 200 participants.

Publié le
12 septembre 2017

 Imprimer ou lire sur mobile

Auteur :
Dr Dominique Dupagne



Voir sur Google

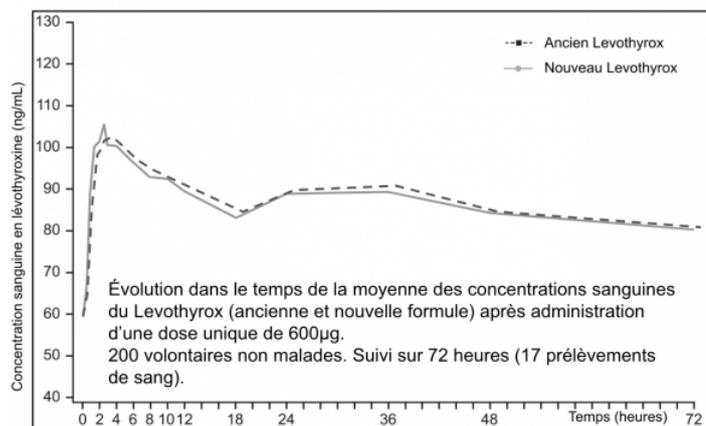
Entrez votre email pour être averti des nouveaux articles sur Atoute

Valider

Suivre @DDupagne { 11,6 k abonnés }

Dans la même rubrique :

- ▶ Les dangers du vaccin contre la grippe ne sont pas ceux que l'on croit
- ▶ La Dépikine chez le psychanalyste
- ▶ Pourquoi met-on des adjuvants dans les vaccins ?
- ▶ Le NHS commente la publication sur les dangers supposés du paracétamol
- ▶ GARDASIL Intérêt ? Risques ? Dangers ?
- ▶ Comment ruiner la réputation d'un laboratoire pharmaceutique
- ▶ Nouvelle mention manuscrite sur les prescriptions de pilules de 3ème et 4ème génération
- ▶ La saga du cholestérol
- ▶ L'agence du médicament renonce à se doter d'un corps d'experts professionnels
- ▶ Pseudo-pilule Diane 35 : on se calme !
- ▶ Faut-il réserver la prescription de pilules contraceptives de troisième génération aux gynécologues ?
- ▶ Pilules de 3ème génération, liste et dangers potentiels
- ▶ Prescriptions hors AMM. Qui est hors la loi et même hors la science médicale ?
- ▶ La réforme du médicament de Xavier Bertrand à la loupe
- ▶ Alzheimer et tranquillisants, un lien de causalité inventé par les journalistes
- ▶ La guerre des Alzheimer
- ▶ L'efficacité de certains antibiotiques génériques est inférieure à celle du médicament original
- ▶ Pour une nouvelle gouvernance du médicament
- ▶ Pioglitazone (Actos®, Competact®), cancérigène ?
- ▶ Que faut-il penser des parabènes (parabens) ?



Si vous en déduisez comme les auteurs de la publication que cette étude confirme une bioéquivalence quasi parfaite entre l'ancien et le nouveau LEVOTHYROX, vous commettez la même erreur que moi lorsque je me suis contenté de survoler le résumé.

Mais n'étant pas moi-même pharmacologue, je me suis procuré la publication complète et j'ai pris conseil auprès de confrères spécialisés, et ce que j'ai appris m'a effaré.

Je pensais pouvoir interpréter les résultats mentionnés dans le résumé de la façon suivante : *chez 95% des patients, la différence d'absorption entre les deux formules est comprise entre - 4,4 et + 3,2%.* **Il n'en est rien !** La bonne interprétation est la suivante : la **moyenne** de l'absorption du nouveau LEVOTHYROX chez 200 sujets dans le cadre de cette expérience ne diffère que de 0,7% d'avec l'ancien médicament. Si l'on reproduisait cette expérience avec d'autres sujets, on obtiendrait bien sûr [4] des résultats légèrement différents, mais 95 fois sur 100, l'écart **moyen** d'absorption serait compris entre -4,4 et + 3,2%.

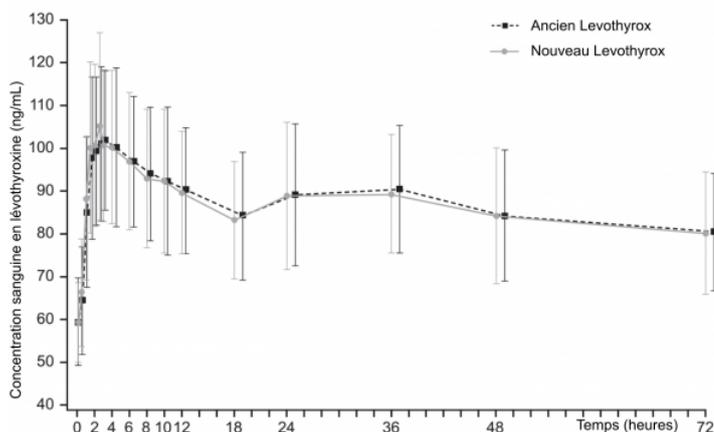
Bien, bien, mais c'est n'est pas cela qui nous intéresse. Nous voulons savoir ce qui risque de se passer pour un sujet donné lorsqu'il passe de l'ancienne formule à la nouvelle.

Un tour de passe-passe statistique

Nous sommes tous biologiquement différents, c'est ce qui fait de la médecine un art difficile. Cela concerne surtout le maniement des médicaments dont les effets positifs ou négatifs peuvent varier de façon importante d'une personne à l'autre.

Lorsque l'on calcule une moyenne, les différences individuelles sont lissées et cette moyenne ne reflète donc pas la diversité des données individuelles, c'est à dire leur dispersion autour de la moyenne (en statistique, on parle de variance). Au lycée, si deux classes obtiennent la même moyenne de 12 à un examen blanc, la première peut avoir la moitié de ses élèves qui obtiennent 11 et l'autre 13, et l'autre classe une moitié qui obtient la note 6 et l'autre 18. La moyenne est identique dans ses deux cas, mais les deux classes ont des chances de réussite très différentes à l'examen. La dispersion des notes autour de la moyenne est une donnée primordiale.

La donnée manquante pour évaluer le nouveau LEVOTHYROX est donc la dispersion autour de la moyenne de 0,7%, qui donne une idée de la variabilité des réactions individuelles lors du changement de médicament. Une première idée de cette variabilité est apportée par la courbe de résultats telle qu'elle a été publiée dans l'article



Les barres verticales que vous voyez et que j'avais retirées dans la première figure pour faciliter sa lecture traduisent le fait que les taux sanguins de levothyroxine utilisés pour calculer les moyennes d'absorption varient beaucoup d'un sujet à l'autre [5]. Cela donne une idée des différences très importantes d'absorption du produit en fonction des sujets, aussi bien pour l'ancien que pour le nouveau LEVOTHYROX. Ces différences sont encore une fois liées à la diversité de l'humain et sont observées avec tous les médicaments. C'est la dispersion ou variation inter-individuelle. Rien d'anormal à cela.

Mais ce n'est toujours pas ce qui nous intéresse. Ce que nous voulons, c'est la différence d'absorption entre le nouveau et l'ancien LEVOTHYROX pour un même individu : c'est la variation intra-individuelle puisque chaque sujet a testé successivement les deux médicaments.

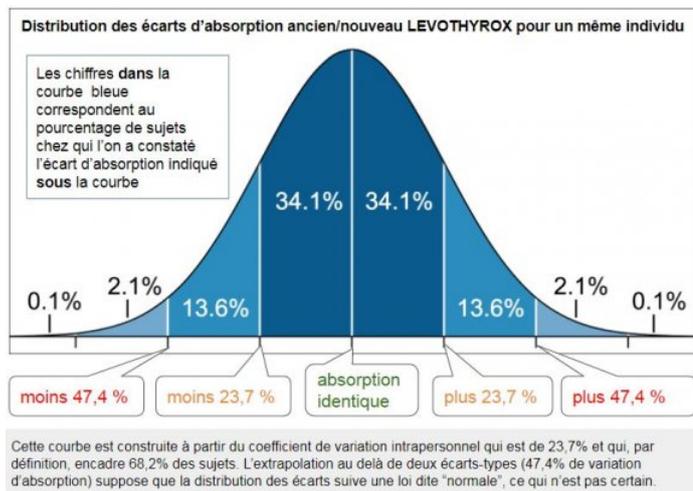
Or, ce résultat fondamental est bien présent dans l'étude ! Mais il est absent du résumé, il n'est pas expliqué dans le texte et il n'est discuté nulle part. Il figure simplement dans le tableau récapitulatif : **c'est le coefficient de variation intra-individuel : "Intra-CV%" et sa valeur pour l'absorption est 23,7%.**

Table 2. Summary of ANOVA of primary pharmacokinetic parameters for baseline-adjusted total T₄ (pharmacokinetic population).

Parameter	Geo-LSMean		Ratio (Test/Reference) % (95% CI)	Intra-CV%
	Test (n = 204)	Reference (n = 204)		
AUC _{0-72,adj} (hr*ng/ml)	1852.1	1864.4	99.3 (95.6-103.2)	23.7
C _{max,adj} (ng/ml)	53.5	52.7	101.7 (98.8-104.6)	17.7

CI: confidence interval; CV%: coefficient of variation percentage; Geo-LSMean: geometric least square mean; test, new formulation levothyroxine; reference, currently marketed levothyroxine.

Ce pourcentage signifie que la différence d'absorption pour un même sujet entre l'ancien et le nouveau LEVOTHYROX est inférieure à 23,7% chez 68,2% des sujets. Voici la courbe construite à partir du coefficient de variation [6] et qui manquait pour comprendre les conséquences du changement de formule.



Cela signifie aussi que 31,8% (100 - 68,2) des sujets soumis au nouveau LEVOTHYROX verront la quantité de levothyroxine absorbée utilement par leur organisme varier de plus de 23,7% en plus ou en moins ! Ce chiffre de 23,7% n'est pas exceptionnellement élevé, et si l'on comparait l'absorption du même médicament (que ce soit le nouveau ou l'ancien) chez le même sujet à deux moments différents, on constaterait aussi un coefficient de variation non négligeable : suivant ce que nous avons mangé le jour de la prise, l'heure à laquelle nous l'avons pris, si nous avons bien dormi etc. Mais nous sommes loin d'une variation de 0,7% mise en avant par l'Agence et qui ne concerne que la moyenne des mesures. **Le qualificatif de "bioéquivalence parfaite" martelé par les médecins et les autorités n'est vrai qu'en moyenne et non pour un individu donné.**

Je me demande si l'ANSM a vraiment pris en compte cette dimension individuelle, qui indique donc que pour ce médicament "sensible", un tiers des utilisateurs verront l'absorption du nouveau LEVOTHYROX varier de plus de 20%, ce qui fait tout de même un million d'utilisateurs en France.

Ces données connues (la publication date de 2016), il était facile de prévoir que la substitution directe et sans possibilité de retour ou de transition progressive entre l'ancien et le nouveau LEVOTHYROX serait associée à des problèmes importants chez de nombreux patients et de les anticiper. Autant le remplacement de l'ancienne formule par un nouveau comprimé plus stable était pertinente, autant les précautions qui ont entouré ce remplacement ont été notoirement insuffisantes pour un médicament à marge thérapeutique très étroite. Une étude complémentaire portant sur des patients utilisateurs du médicament aurait permis d'estimer la bioéquivalence de la nouvelle formule dans de meilleures conditions. C'est un premier raté de l'ANSM.

Mais l'Agence du médicament a commis une autre erreur.

La demi-vie et la lente obtention d'un équilibre

Les médicaments absorbés sont éliminés par différentes voies : essentiellement par les reins (excrétés dans les urines) et par le foie (qui les détruit à l'aide de ses enzymes ou les transforme pour faciliter leur élimination). Pour quantifier la vitesse d'élimination d'un médicament, on calcule sa **demi-vie**, c'est à dire le temps nécessaire pour que son taux sanguin soit divisé par deux. La demi-vie des médicaments se compte habituellement en heures. Celle de la levothyroxine est d'une semaine ! Cela signifie que deux semaines après avoir pris ce médicament, il en reste encore un quart dans le sang, et encore un huitième trois semaines après.

Plus le taux sanguin de levothyroxine est élevé, plus la quantité d'hormone détruite chaque jour est importante. Au contraire, si le taux sanguin est bas, son élimination ralentit. Ainsi, après quelques semaines, un équilibre se crée entre les apports quotidiens et l'élimination du médicament. Les pharmacologues considèrent qu'il faut 5 demi-vies pour arriver à un équilibre, soit 5 semaines pour la levothyroxine contenue dans le LEVOTHYROX.

Vous comprenez qu'il est donc illusoire de prétendre estimer l'état d'équilibre après 5 semaines de traitement à partir d'une prise unique et d'un suivi sur 72 heures, surtout lorsque l'on teste le médicaments sur des volontaires indemnes de toute maladie thyroïdienne.

Prenons un exemple peut-être plus facile à comprendre : imaginez une baignoire dont la bonde fuit et qui perd entre 20 et 50 litres d'eau par jour suivant qu'elle est presque vide ou presque pleine. Plus elle est pleine, plus elle fuit. Vous démarrez à vide et vous versez tous les matins 30 litres d'eau. Il faudra de nombreux jours pour que le niveau d'eau soit identique tous les soirs, pour qu'un équilibre s'installe. Et bien il en est de même pour le LEVOTHYROX. La concentration de l'hormone dans le sang mettra longtemps à trouver un équilibre, et le niveau de cet équilibre peut difficilement être estimé avant au moins un mois.

Conclusion

L'étude de bioéquivalence réalisée pour le nouveau LEVOTHYROX montre des différences d'absorption pour un même sujet dépassant 20% pour un tiers des patients, et qui pourrait être encore plus importante pour un petit pourcentage d'entre

eux. À cette différence s'ajoute une inconnue sur l'état d'équilibre obtenu après plusieurs semaines de traitement, puisque cet état d'équilibre n'a pas été étudié.

En l'état actuel de la science, la bioéquivalence entre l'ancien et le nouveau LEVOTHYROX est mal connue.

Dans ces conditions, il était prématuré d'imposer une substitution directe de l'ancien par le nouveau médicament. Par ailleurs, le risque important et donc prévisible de dérèglement hormonal aurait dû conduire à une information complète des patients et des prescripteurs, à commencer par la mise à disposition des études de bioéquivalence. Si la majorité des patients n'ont heureusement et logiquement rien ressenti d'anormal en passant de l'ancien au nouveau médicament, d'autres ont été victimes de symptômes d'hypo ou d'hyperthyroïdie dont ils se seraient volontiers passés. Le déni de leurs troubles attribués à des causes psychologiques a provoqué leur colère légitime. Cette réalité a été amplifiée par ce qu'on appelle l'effet nocebo chez d'autres patients : l'attribution abusive d'effets indésirables à un produit porteur d'une image négative ou dangereuse. Mais cet effet nocebo ne saurait résumer les problèmes constatés.

Sur la foi d'affirmations péremptoires des autorités sanitaires et de certains experts, la majorité des médecins ont cru que les différences d'absorption entre l'ancien et le nouveau médicament pour un patient donné ne dépassaient pas 5%, ce qui est faux. Cette confusion relance le débat sur la bioéquivalence des médicaments génériques qui sont évalués de la même façon : que mesure-t-on vraiment ? Certainement pas l'effet biologique du médicament. Une information honnête et transparente de l'ANSM sur la bioéquivalence des génériques ou des nouvelles formulations est indispensable et la rétention des données sur les études de bioéquivalence est inacceptable. Dans le cas du LEVOTHYROX, la mise à disposition des données brutes de la principale étude paraît indispensable pour y voir plus clair.

Dans l'état actuel de la crise, il me semble que la situation ne peut être résolue que de deux façons.

- ▶ Réimporter transitoirement l'ancienne formule pour soulager les patients qui vont mal, que leurs problèmes soient réellement dus à la nouvelle formule ou non. Le passage au nouveau médicament se fera ensuite progressivement et avec plus de sérénité. Il faut calmer la crise que l'ANSM a laissé s'installer.
- ▶ Communiquer sur la variabilité intra-individuelle auprès des patients et des médecins, et encourager une augmentation ou une diminution de posologie face à des symptômes évoquant une hypo ou une hyperthyroïdie, avant même le contrôle de la TSH.
- ▶ Faire des excuses aux patients malmenés par l'incurie de l'ANSM. Arrêter de parler d'effet nocebo, qui s'il est réel, n'est pas à l'origine du problème qu'il a simplement amplifié.

Gardons en tête que le nouveau LEVOTHYROX est de meilleure qualité que l'ancien, que la majorité des utilisateurs n'ont rien ressenti d'anormal lors du changement, et que tout finira par s'arranger en adaptant la posologie. Mais il est temps de sortir du paternalisme médical franchouillard : l'information doit être accessible à tous et ce n'est pas en cachant les réalités que l'on évite les crises.

Je remercie [Christian Funck-Brentano](#) pour ses éclairages pharmacologiques et [Beate Bartès](#) pour sa relecture.

Notes

[1] Par convention internationale, l'absorption est évaluée essentiellement à partir de la Surface Sous la Courbe tracée à partir des taux sanguins (SSC ou AUC en anglais), et de la Concentration sanguine maximale (Cmax).

[2] Cette approximation pourrait constituer une source d'erreur, pas exemple pour deux médicaments dont la diffusion dans l'organisme est proche quantitativement, alors qu'un des deux permet d'obtenir un taux sanguin maximal plus rapidement. Il existe néanmoins un consensus scientifique pour considérer que cette approximation est acceptable. Des détails [ici](#) ou [là](#).

[3] Se reporter à l'étude complète, non disponible en ligne, pour plus de détails. Il y a en fait deux études, l'une avec une dose unique de 600µg, l'autre avec des prises rapprochées de fractions de cette dose qui donne des résultats identiques. Je ne commente que celle réalisée avec une prise unique de 3 comprimés de LEVOTHYROX 200µg

[4] Des fluctuations sont inévitables dès que l'on change de sujets ou du simple fait du hasard. Ce phénomène, normal, est apprécié par l'intervalle de confiance qui donne une idée de la reproductibilité du résultat et des limites de son extrapolation à la population générale.

[5] En pratique, par convention statistique, ces barres correspondent à un écart type et délimitent 68,2% des résultats observés. 31,8% des mesures étant au delà de ces limites. L'absorption est estimée en mesurant la surface sous la courbe (AUC, Area Under Curve).

[6] Chaque graduation correspond à un [écart-type](#). Le coefficient de variation (23,7%) est le pourcentage de variation de l'absorption par rapport à la moyenne pour un écart-type. Construire cette courbe suppose que la distribution soit "normale" ce qui n'est jamais totalement vrai, mais qui reste une approximation acceptable pour 200 sujets

Tweeter

Suivre @DDupagne

11,6 k abonnés

J'aime 1,2 K personnes aiment ça. Soyez le premier parmi vos amis.

G+

112 Messages de forum

un leçon de médecine
12 septembre 07:37, par Jean-Baptiste Blanc

Dominique bravo ! Ce billet fera date.
Ne serait-ce que parce qu'il résout le "mystère" Levothyrox. Et ce au terme d'une enquête menée de main de maître. Il n'y a plus de question sur la cause du problème, il n'y a plus de mystère et c'est déjà immense.

Je tiens à saluer la formidable leçon de médecine que tu nous donnes ici. D'abord il y a les patients qui souffrent. Qu'ils expriment bien ou mal leur souffrance cela est sans importance : ils souffrent et ils sont nombreux - l'ampleur de cette souffrance est largement démontrée ici - et le rôle du médecin est de les écouter et de chercher à comprendre, en toute humilité. Pas de mettre en doute leur souffrance, pas de la minimiser, encore moins de la nier. La compréhension du problème est hautement technique, mélange ici de pharmacologie, de statistiques et de médecine. Elle implique un esprit clair et c'est bien le rôle du médecin que d'apporter la clarification. Alors il peut aider et tenter d'apaiser les souffrances.

Je reste par ailleurs confondu par la difficulté que tu as eu à te procurer les informations essentielles et par l'incroyable légèreté de toutes les parties prenantes dans ce changement de formule. Il y a là un vrai scandale.

PS. Je trouve épatant que tu ais fait relire Par Beate Bartès. Vivre Sans Thyroïde fait un très bon boulot

[Répondre à ce message](#)

un leçon de médecine
12 septembre 08:09, par Dr Dominique Dupagne

Merci pour tes encouragements. Je ne suis pas certain qu'il ne reste plus de mystères, mais nous comprenons au moins partiellement pourquoi le ressenti des patients est si variable face au changement de formule.

[Répondre à ce message](#)