

Etat des lieux de l'utilisation de la lévothyroxine en France

Octobre 2013

RESUME

Au cours des 20 dernières années, les ventes des spécialités pharmaceutiques contenant de la lévothyroxine ont fortement augmenté puisqu'elles sont passées d'environ 4 millions de boîtes en 1990 à environ 34 millions en 2012. Cependant les ventes semblent se stabiliser depuis 2011. Afin d'identifier les raisons de cette forte augmentation, l'ANSM a procédé à un état des lieux de l'utilisation de la lévothyroxine en France.

Les analyses effectuées sur les données de remboursement pour caractériser les pratiques actuelles de prescription de la lévothyroxine, ont permis d'estimer le nombre de sujets traités dans la population générale en 2012 à environ 2,9 millions. Entre 2006 et 2012, la population de sujets affiliés au régime général « utilisateurs » de lévothyroxine est caractérisée par :

- une augmentation continue (la prévalence est passée de 3,03 % en 2006 à 4,10 % en 2012, soit une augmentation d'environ 35 %) mais un pourcentage stable de patients débutant un traitement ;
- un vieillissement ;
- un traitement généralement initié par un médecin généraliste, en particulier chez les sujets âgés de 65 ans et plus ;
- un risque d'hypothyroïdie potentiellement iatrogène plus élevé chez les sujets de 65 ans et plus ;
- environ 10 % de patients ayant subi une thyroïdectomie ;
- environ 30 % de patients n'ayant pas eu de dosage de TSH (Thyroïd Stimulating Hormone) pris en charge par l'Assurance maladie préalablement à la primo-prescription de lévothyroxine.

La forte augmentation des prescriptions de lévothyroxine en France ces deux dernières décennies peut être expliquée par de multiples facteurs. La sensibilisation des médecins et la mise à disposition de techniques d'exploration très sensibles ont conduit à la détection de particularités morphologiques ou fonctionnelles sans manifestation clinique dont on ne sait si elles correspondent à des situations pathologiques. Ce dépistage intensif a pour conséquence une utilisation de la lévothyroxine souvent « à vie », dans des situations à la limite du bon usage.

Sur la base des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de la Société Française d'Endocrinologie (SFE) sur la prise en charge de l'hypothyroïdie fruste, le traitement par lévothyroxine devrait être limité aux sujets à risque avec un taux de TSH supérieur à 10 mU/L confirmé par un second dosage. En deçà de cette valeur le bénéfice du traitement n'est pas démontré, sauf en cas de grossesse ou dans certains cas en présence d'anticorps anti-TPO (anti-thyroperoxydase) et de signes cliniques très évocateurs d'hypothyroïdie ou d'hypercholestérolémie.

Par ailleurs, les recommandations de la Société Française d'Endocrinologie sur le diagnostic et la prise en charge des nodules thyroïdiens stipulent que la prescription de lévothyroxine n'est pas recommandée pour les nodules dont la taille n'excède pas 10 mm.

Il est également important de prendre en compte l'augmentation physiologique des taux de TSH avec l'âge et l'indice de masse corporelle (IMC).

Par conséquent, l'exploration systématique de la thyroïde n'est pas recommandée dans la population générale asymptomatique et la prescription de lévothyroxine devrait s'appuyer sur des signes francs et documentés, et en cas de doute reposer sur l'avis d'un spécialiste en endocrinologie.

A l'opposé, le dépistage des hypothyroïdies est fortement recommandé dans les populations à risque (antécédent personnel ou familial de pathologie auto-immune, antécédent de thyroïdite subaiguë, porteurs de goitre, trisomie 21), en cas d'association à certains traitements (amiodarone, lithium, interféron ou autres cytokines). De même, la grossesse et la période du post-partum requièrent une vigilance particulière.

L'ANSM poursuit le suivi et l'analyse de l'évolution des ventes et des prescriptions des spécialités à base de lévothyroxine, notamment afin de déterminer si la stabilisation des ventes observée depuis 2011 se maintient.

SOMMAIRE

1. AUGMENTATION DES VENTES DE LEVOTHYROXINE	4
2. DES PRATIQUES MEDICALES EN EVOLUTION.....	5
2.1. PRISE EN CHARGE CROISSANTE DES TROUBLES THYROÏDIENS	5
2.2. UNE UTILISATION HORS AMM DANS L'AMAIGRISSEMENT A PRIORI MARGINALE	8
2.3. CONCLUSIONS	9
3. ANALYSE DES DONNEES DE REMBOURSEMENT	10
3.1. L'EXPOSITION ET L'ÂGE DES UTILISATEURS EN AUGMENTATION	10
3.2. DES INITIATIONS ESSENTIELLEMENT EN VILLE DANS UN CONTEXTE FONCTION DE L'ÂGE DU PATIENT	12
3.2.1. <i>Les médecins généralistes de ville sont les premiers primo-prescripteurs.....</i>	12
3.2.2. <i>Un peu plus des deux-tiers des initiations sont précédées d'un dosage de TSH remboursé.....</i>	12
3.2.3. <i>La part des hypothyroïdies potentiellement iatrogènes augmente avec l'âge</i>	12
3.4. CONCLUSIONS	13
4. ANALYSE DES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE	14
5. CONCLUSIONS	14
ANNEXE : ANALYSES EGB	16

Liste des abréviations

Ac anti-TPO	Anticorps anti-thyropéroxydase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
EGB	Echantillon généraliste des bénéficiaires de l'Assurance maladie
IMC	Indice de masse corporelle
HAS	Haute autorité de santé
L-T4	lévothyroxine
L-T3	liothyronine
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
T4L	Thyroxine libre
SFE	Société française d'endocrinologie

Dans le cadre de ses activités de suivi de l'utilisation des produits de santé, l'ANSM a observé au cours des 20 dernières années, une augmentation très importante des ventes de spécialités pharmaceutiques contenant de la lévothyroxine. En 2012, la lévothyroxine était la 6^{ème} substance active la plus vendue en ville¹. Afin d'identifier les raisons de cette forte augmentation, différentes analyses et consultations d'experts dont les résultats sont exposés ci-après ont été mises en œuvre.

1. Augmentation des ventes de lévothyroxine

Les hormones thyroïdiennes sont la lévothyroxine (L-T4) et la liothyronine (L-T3).

La lévothyroxine est disponible en France :

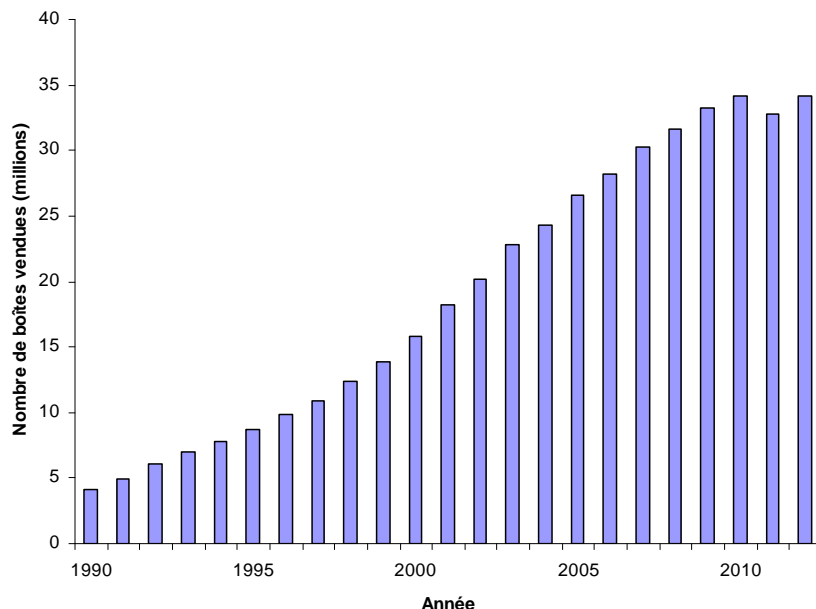
- sous forme de comprimés à différents dosages, soit seule (LEVOTHYROX, LEVOTHYROXINE BIOGARAN et LEVOTHYROXINE RATIOPHARM) soit associée à la liothyronine (EUTHYRAL),
- sous forme de gouttes buvables (L-THYROXINE SERB),
- sous forme injectable réservée à la réanimation parentérale, aux intolérances digestives ou au coma myxoédémateux (L-THYROXINE SERB).

La liothyronine (CYNOMEL) possède une action biologique intense et rapide, utile dans certaines circonstances mais qui expose à un risque potentiel de surdosage et à une moins bonne stabilité des taux plasmatiques.

Seules les spécialités pharmaceutiques contenant de la lévothyroxine destinée à la voie orale sont prises en compte dans ce rapport. La lévothyroxine par voie injectable et les spécialités contenant de la liothyronine sont destinées à des situations particulières et ne représentent qu'une faible part des ventes.

Les ventes annuelles des spécialités pharmaceutiques contenant de la lévothyroxine ont augmenté d'environ 4 millions de boîtes en 1990 à environ 34 millions en 2012. Elles ont augmenté de façon très importante et continue jusqu'en 2010 et semblent se stabiliser depuis.

Figure 1. Evolution des ventes de lévothyroxine



¹ ANSM : Rapport 2012 d'analyse des ventes de médicaments en France <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Ventes-de-medicaments-en-France-le-rapport-d-analyse-de-l-annee-2012-Communique>

L'analyse des ventes en fonction du dosage de lévothyroxine indique que les dosages les plus faibles, 50 et 25 µg, représentent environ 30 % des boîtes vendues. Ils représentaient respectivement environ 14,5 % et 15,5 % des ventes en 2012. Le dosage à 25 µg étant susceptible d'être utilisé lors de l'installation d'un traitement ou pour ajuster un traitement à une posologie supérieure, il n'est pas possible de déterminer précisément le pourcentage de patients traités avec 25 µg de lévothyroxine par jour à partir des données de vente. Il peut seulement être déduit de ces données que ce pourcentage serait au maximum de 16 %.

2. Des pratiques médicales en évolution

La lévothyroxine peut être prescrite dans différentes situations :

- traitement substitutif des hypothyroïdies avérées ou frustes ;
- situations où il est nécessaire de freiner la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) :
 - cancers thyroïdiens,
 - nodules thyroïdiens ;
- en association à un antithyroïdien de synthèse dans les hyperthyroïdies (schéma « block and replace ») ;
- dans certaines thyroïdites, même en l'absence de symptômes d'hypothyroïdie (effet immunosuppresseur de la lévothyroxine réduisant le titre des anticorps antithyroïdiens).

Ces deux dernières situations représentent un pourcentage très faible des prescriptions comparé aux situations précédentes.

2.1. Prise en charge croissante des troubles thyroïdiens

Une meilleure sensibilisation des médecins généralistes a contribué en partie à l'augmentation de prise en charge des troubles thyroïdiens observée au cours des deux dernières décennies.

Par ailleurs, la thyroïde est une glande endocrine très accessible à l'évaluation en raison de la disponibilité, de la diversité, et de la précision des différents modes d'exploration.

- L'interrogatoire permet d'identifier les causes évidentes, en particulier iatrogènes, et la palpation cervicale permet de détecter un goitre ou à l'inverse une thyroïde atrophique ou une loge thyroïdienne vide.
- Le dosage de la TSH, hormone hypophysaire qui régule la sécrétion des hormones thyroïdiennes et est soumise à un rétrocontrôle négatif doit être demandé en première intention. Ce marqueur très sensible permet de détecter des modifications infimes de l'imprégnation hormonale et de faibles dysfonctions thyroïdiennes. Il peut être complété dans certaines situations par le dosage des hormones thyroïdiennes.
- L'échographie thyroïdienne est utile en cas de goitre cliniquement perçu ou de palpation cervicale difficile, elle permet de détecter des formations nodulaires jusqu'à 1 mm de diamètre.
- La recherche d'anticorps anti-TPO, permet de diagnostiquer une auto-immunité spécifique.
- Les tests de fixation d'isotopes permettent d'analyser le fonctionnement de la thyroïde.
- Les ponctions à l'aiguille fine permettent d'identifier des modifications structurales au sein des nodules thyroïdiens.

La conséquence est la détection précoce de particularités morphologiques ou fonctionnelles dont on ne sait si elles correspondent à des événements pathologiques^{2,3}.

Hypothyroïdies

L'hypothyroïdie se définit par une insuffisance de sécrétion d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde résultant en un état d'hypométabolisme. Elle constitue l'affection thyroïdienne la plus

² Wémeau JL : La thyroïde : modèle ou victime ? *Presse médicale* Editorial 2011, 40 : 1130-1131.

³ Goichot B et Luca F. Dysfonctions thyroïdiennes subcliniques. *Presse médicale* 2011, 40 : 1132-1140.

fréquente avec une prévalence de 1 à 2 %, touche principalement les femmes (sex ratio 1/10), et survient en moyenne vers 60 ans. Son incidence augmente avec l'âge, en particulier chez la femme ménopausée, et atteint 14/1 000 femmes par an après 75 ans⁴.

L'hypothyroïdie avérée se manifeste par des signes tels qu'une asthénie, une frilosité, une prise de poids, une infiltration cutanéomuqueuse avec pâleur cireuse (myxoedème), un ralentissement psychomoteur, une constipation par ralentissement du transit, une bradycardie. Le myxoedème et l'hypométabolisme favorisent une prise de poids modérée, sans obésité, contrastant avec une anorexie.

Le traitement est généralement purement substitutif et le plus souvent poursuivi à vie. Il consiste en l'administration d'hormones thyroïdiennes dont l'objectif est de restaurer les concentrations tissulaires. La lévothyroxine entraîne une augmentation de la consommation tissulaire d'oxygène, du métabolisme de base et du rythme cardiaque.

Le traitement doit être instauré d'autant plus progressivement que le patient est âgé et que l'hypothyroïdie est profonde et ancienne. Une grande prudence est nécessaire chez le patient coronarien ou à risque de présenter des troubles du rythme cardiaque. La lévothyroxine est généralement déconseillée en cas de cardiopathies décompensées, coronaropathies et troubles du rythme non contrôlés.

Lorsque l'état d'équilibre est atteint, la surveillance du traitement consiste en un contrôle de la TSH tous les 6 à 12 mois. En cas de modification du taux de TSH sous traitement substitutif par lévothyroxine, les causes doivent être recherchées avant de décider une modification du traitement.

Hypothyroïdie fruste

L'hypothyroïdie fruste (encore appelée occulte, infraclinique ou subclinique) peut être complètement asymptomatique ou se manifester par des signes isolés et généralement discrets. Elle est définie par un taux de TSH élevé au-delà d'une limite fixée à 4 mUI/L (accord professionnel)⁵, confirmé par un deuxième dosage un mois après le premier, sans anomalie de la concentration de la lévothyroxine libre (T4L)

L'évolution vers l'hypothyroïdie avérée n'est pas inéluctable. En effet, la situation se normalise dans un tiers des cas et se stabilise dans un autre tiers des cas. Les facteurs prédictifs importants d'évolution vers l'hypothyroïdie avérée sont une TSH initiale élevée (> 10 mUI/L), des anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO), un âge supérieur à 60 ans et des antécédents thyroïdiens ou des traitements susceptibles d'entraîner une hypothyroïdie (par exemple amiodarone, lithium, interféron).

Aussi, sur la base des recommandations professionnelles de la Société Française d'Endocrinologie et de la Haute Autorité de Santé⁵ sur le diagnostic et la prise en charge des hypothyroïdies frustes chez l'adulte, **le traitement par lévothyroxine devrait être limité aux sujets à risque avec un taux de TSH supérieur à 10 mUI/L**. En deçà de cette valeur le bénéfice du traitement n'est pas démontré, sauf en cas de grossesse **ou dans certains cas en présence d'anticorps anti-TPO** et de signes cliniques très évocateurs d'hypothyroïdie ou d'hypercholestérolémie.

Le but du traitement thyroïdique est de prévenir la conversion en hypothyroïdie avérée. Il n'améliore pas significativement les signes cliniques ni la qualité de vie. Le bénéfice attendu du traitement dépend de la valeur initiale de la TSH, du contexte clinique, biologique et thérapeutique et du risque de conversion en hypothyroïdie avérée.

L'amélioration du dépistage des hypothyroïdies frustes a probablement conduit à une augmentation du nombre de patients substitués. Cependant, le dépistage systématique d'hypothyroïdie n'est pas recommandé dans la population générale⁵. Il doit être réservé aux sujets présentant des signes cliniques évocateurs et aux populations à risque de développer une hypothyroïdie avérée (antécédent personnel ou familial de pathologie auto-immune, antécédent de thyroïdite subaiguë, porteurs de goitre, trisomie 21) dans le cadre d'un dépistage ciblé⁴. Bien que la prévalence de l'hypothyroïdie fruste soit plus élevée chez la femme âgée, il n'existe pas d'argument en faveur d'un dépistage systématique après 65 ans en l'absence d'antécédents thyroïdiens⁵. Certains traitements

⁴ Wémeau JL : Les maladies de la thyroïde. Elsevier 2010

⁵ SFE, HAS : Recommandations professionnelles : Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. Avril 2007
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_598104/fr/hypothyroidies-frustes-chez-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge?xtmc=&xtr=1

médicamenteux nécessitent également une surveillance systématique de la fonction thyroïdienne (cf paragraphe 3.2.3).

Le cas particulier de la femme enceinte est abordé plus bas.

Nodules et cancers thyroïdiens

En France, plus de 50 % de la population adulte est porteuse de nodules thyroïdiens asymptomatiques, repérables uniquement à l'échographie, dont seulement 5 % correspondraient à des cancers⁶.

Au sein des registres des cancers européens, les taux d'incidence de cancers de la thyroïde standardisés à la population mondiale sur la période 1998-2002 varient de 1 à 10 pour 100 000 chez l'homme et 2,5 à 20 pour 100 000 chez la femme. Une forte augmentation de l'incidence est observée depuis une trentaine d'années dans la plupart des pays dont la France, surtout celle des cancers papillaires et des cancers de petite taille⁷. Cependant la survie à 10 ans est excellente et le nombre de 400 décès annuels est stable depuis des décennies, et n'a pas été modifié par l'augmentation des diagnostics et de la prise en charge opératoire des cancers thyroïdiens fortuitement découverts^{2,6}.

La lévothyroxine est utilisée comme traitement freinateur en cas de cancer ou de nodules thyroïdiens. Cependant, sur la base des dernières recommandations de la SFE⁸, publiées en 2011, sur le diagnostic et la prise en charge des nodules thyroïdiens, la prescription de lévothyroxine n'est pas recommandée pour les nodules dont la taille n'excède pas 10 mm. Il est difficile de savoir s'il existe un lien entre la publication de ces recommandations et l'apparente stabilisation des ventes depuis 2011.

Thyroïdites auto-immunes asymptomatiques

En France, 10 à 20 % de femmes adultes et 3 à 5 % d'hommes sont porteurs d'un taux accru d'anticorps antithyroïdiens circulants sans goitre ni trouble hormonal, témoignant d'une thyroïdite auto-immune asymptomatique².

Cas particulier de la femme enceinte

En raison des possibles conséquences d'une hypothyroïdie chez la femme enceinte, le **dépistage ciblé chez les femmes à risque** est recommandé par la HAS et la SFE⁵. Un **dosage simultané de la TSH, de la T4L et des anticorps anti-TPO est indiqué en présence de signes cliniques évocateurs**, d'un **contexte thyroïdien personnel ou familial** (antécédents de dysthyroïdie, intervention chirurgicale sur la thyroïde, notion d'élévation des anticorps antithyroïdiens), ou de **maladie auto-immune**.

- Une TSH > 3 mUI/l justifie une surveillance thyroïdienne renforcée avec contrôle de la TSH à 1 mois et dosage des anticorps anti-TPO.
- Le traitement peut être justifié dès que la TSH dépasse 4 mUI/l, avec pour cible thérapeutique une TSH < 2,5 mUI/l⁵.

Augmentation physiologique de la TSH avec l'âge et l'indice de masse corporelle (IMC)

Il existe une augmentation physiologique du taux de TSH avec l'âge. Ainsi, bien que l'augmentation de TSH ne soit pas toujours pathologique, l'accroissement de la longévité peut expliquer le pourcentage élevé de personnes âgées traitées.

⁶ Borson-Chazot F : Faut-il dépister les cancers thyroïdiens ? *Presse médicale* 2011, 40 : 1182-1188.

⁷ Institut de veille sanitaire : Évolution de l'incidence du cancer de la thyroïde en France métropolitaine - Bilan sur 25 ans (avril 2011)

⁸ Wémeau JL, Sadoul JL, d'Herbomez M et al. Recommandations de la Société française d'endocrinologie pour la prise en charge des nodules thyroïdiens. *Annales d'Endocrinologie* 2011, 72 : 251-281.

Une augmentation du taux de TSH est également observée avec l'élévation de l'IMC ; ou encore dans certaines circonstances telles qu'une infection.

Le taux de TSH ne peut donc pas, d'autant plus dans ces situations. être utilisé comme marqueur isolé de l'hypothyroïdie

2.2. Une utilisation hors AMM dans l'amaigrissement a priori marginale

L'obésité sans hypothyroïdie n'est pas une indication d'une hormonothérapie thyroïdienne. L'administration d'hormones thyroïdiennes à dose élevée peut être dangereuse. Les éventuels signes d'intolérance n'apparaissent qu'après un temps de latence de l'ordre de 15 jours à un mois. Le traitement peut entraîner une aggravation d'une cardiopathie existante (insuffisance cardiaque, angor, troubles du rythme...), ainsi que la survenue de signes d'hyperthyroïdie tels que troubles du rythme cardiaque, tachycardie, tremblements, insomnie, excitabilité, élévation de la température, sueurs, perte de poids rapide, diarrhée.

En 2006, des cas d'intoxications par une préparation à base d'extraits thyroïdiens contenant accidentellement des hormones thyroïdiennes en quantité élevée (Affaire Demours) ont entraîné l'hospitalisation de 18 personnes dont une décédée et 7 ayant nécessité une surveillance ou une hospitalisation prolongée en réanimation. Ces accidents ont conduit le directeur général de l'Agence à prendre une décision de police sanitaire qui interdit l'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières contenant de la poudre de thyroïde, des extraits de thyroïde, des hormones thyroïdiennes ou des dérivés d'hormones thyroïdiennes (Décision du 17 mai 2006⁹).

L'ANSM a exploré l'éventualité d'un mésusage de la lévothyroxine dans le cadre de régimes amaigrissants. Ces pratiques semblent marginales, la base nationale de pharmacovigilance n'a pas mis en évidence d'effet indésirable dans le cadre d'une utilisation hors AMM, et les experts interrogés ont déclaré ne plus voir de cas de thyrotoxicose dans ce contexte.

⁹ Site Internet ANSM : Préparations à base d'extraits thyroïdiens : [http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Preparations-a-base-d-extraits-thyroidiens/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Preparations-a-base-d-extraits-thyroidiens/(language)/fre-FR)

2.3. Conclusions

L'augmentation de la prescription de lévothyroxine en France ces deux dernières décennies peut s'expliquer par de multiples facteurs.

En particulier, la sensibilisation des médecins et la mise à disposition de techniques d'exploration très sensibles sont à l'origine d'une intensification du dépistage des troubles thyroïdiens. Par ailleurs, la nature physiologique de l'augmentation de la TSH avec l'âge et l'indice de masse corporelle n'est probablement pas toujours prise en compte.

Ceci conduit à une détection plus large et précoce des hypothyroïdies notamment frustes et des nodules et tumeurs même de très petite taille, ou plus généralement de particularités morphologiques ou fonctionnelles dont on ne sait si elles correspondent à des situations pathologiques.

La conséquence peut être une prise en charge médicamenteuse dans le cadre de l'AMM mais dans des indications à la limite du bon usage, pour un produit dont la marge thérapeutique est étroite et qui est souvent prescrit à long terme.

En effet, le traitement par lévothyroxine en cas d'hypothyroïdie fruste est recommandé uniquement chez les sujets à risque avec un taux de TSH supérieur à 10 mUI/L. En deçà de cette valeur le bénéfice du traitement n'est pas démontré, sauf en cas de grossesse ou dans certains cas en présence d'anticorps anti-TPO et de signes cliniques très évocateurs d'hypothyroïdie ou d'hypercholestérolémie. Dans les situations douteuses, notamment lorsque le taux de TSH est compris entre 4 et 10 mUI/L, il est recommandé de solliciter l'avis d'un spécialiste (recommandations de la HAS et de la SFE sur la prise en charge des hypothyroïdies frustes).

De même, la prescription de lévothyroxine n'est pas recommandée pour les nodules dont la taille n'excède pas 10 mm (recommandations de la SFE sur le diagnostic et la prise en charge des nodules thyroïdiens).

Toute décision d'exploration de la thyroïde et de prescription de lévothyroxine devrait donc s'appuyer sur des signes francs et documentés et ne devrait pas être systématique dans la population générale asymptomatique

A l'opposé, le dépistage des hypothyroïdies est fortement recommandé dans les populations à risque (antécédent personnel ou familial de pathologie auto-immune, antécédent de thyroïdite sub-aiguë, porteurs de goitre, trisomie 21), en cas d'association à certains traitements, et pendant la grossesse et la période du post-partum qui requièrent une vigilance particulière.

Afin de mieux caractériser les pratiques actuelles de prescription, des analyses complémentaires sur les données de remboursement sont apparues nécessaires. Elles sont présentées ci-après.

3. Analyse des données de remboursement

Au-delà des chiffres de ventes, il a été considéré que l'analyse des données de remboursement était nécessaire pour mieux appréhender les pratiques de prescription. Celle-ci a été réalisée à partir de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB), échantillon au 1/97^{ème} représentatif des sujets affiliés aux régimes obligatoires de l'Assurance-maladie, qu'ils aient ou non, perçu des remboursements de soins (médicaments inclus). L'EGB collige depuis 2003 les informations relatives aux caractéristiques sociodémographiques et médicales ainsi qu'aux prestations donnant lieu à remboursement de plus de 520 000 sujets protégés par le régime général de l'Assurance-maladie (hors étudiants et fonctionnaires). Depuis 2011, il couvre l'ensemble des régimes obligatoires (mutualité sociale agricole et régime des salariés indépendants).

Les analyses ont été effectuées sur la période du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2012 et portent sur la population affiliée au régime général. L'ensemble des spécialités pharmaceutiques requêtées est présenté en annexe.

Est considéré « utilisateur » tout sujet ayant reçu au moins une délivrance de lévothyroxine au cours de l'année étudiée. Parmi les utilisateurs, les sujets sans délivrance de lévothyroxine identifiée dans les 365 jours précédant la première délivrance sont considérés « initiateurs » (les critères complets sont présentés en annexe).

3.1. L'exposition et l'âge des utilisateurs en augmentation

La prévalence d'exposition à la lévothyroxine augmente régulièrement chaque année (de 0,18 points en moyenne) au sein de la population affiliée au régime général ; elle a augmenté d'environ 35 % sur la période étudiée, de 3,03% en 2006 à 4,10% en 2012. En extrapolant ces données à l'ensemble des français, le nombre de sujets traités en 2012 peut être estimé à environ 2,9 millions (*versus* 2,0 millions en 2006), parmi lesquels environ 300 000 ont débuté leur traitement en 2012. Il est à noter que le nombre d'utilisateurs a continué de croître depuis 2011. Une analyse du nombre de boîtes remboursées à partir de la même base de données indique un ralentissement de la croissance mais pas de diminution en 2011.

En revanche, la proportion d'initiateurs est restée stable au cours de la période étudiée (tableau 1).

Ces observations témoignent en particulier de la prédominance de traitements de longue durée.

Tableau 1. Evolution du nombre d'utilisateurs et du pourcentage d'initiateurs au sein de la population protégée de l'EGB

	Population protégée Régime général (EGB)	Utilisateurs		Initiateurs
		N	Prévalence	Prévalence
2006	507 043	15 365	3,03 %	NA - 0,44 %
2007	495 467	16 237	3,28 %	0,42 - 0,45 %
2008	503 758	17 194	3,41 %	0,40 - 0,43 %
2009	507 251	18 568	3,66 %	0,49 - 0,52 %
2010	526 108	19 912	3,78 %	0,42 - 0,46 %
2011	525 457	20 733	3,95 %	0,43 - 0,45 %
2012	530 877	21 771	4,10 %	0,43 - 0,46 %

La population traitée a été caractérisée en termes d'âge et de genre. Les tranches d'âge retenues ont été les suivantes : de 0 à 17 ans, de 18 à 40 ans, de 41 à 64 ans, puis des tranches d'âge de 10 ans

chez les personnes plus âgées : 65-74, 75-84, et 85 ans ou plus, afin de mieux préciser l'évolution des prescriptions chez le sujet âgé.

- Quelle que soit la tranche d'âge, la prévalence annuelle d'exposition à la lévothyroxine a augmenté de façon constante entre 2006 et 2012 (figure 2). En 2012, 10,6 % des sujets de 65 ans et plus ont eu au moins une délivrance de lévothyroxine.
- Au sein de la population des utilisateurs de lévothyroxine, près de la moitié est âgée de 41 à 64 ans (figure 3).
- On note une tendance au vieillissement de la population utilisatrice :
 - la proportion d'utilisateurs âgés de 41 à 64 ans est passée de 48,7 % en 2006 à 45,6 % en 2012, alors que la proportion d'utilisateurs âgés de 65 ans et plus a régulièrement augmentée, passant de 36,4 % en 2006 à 42,2 % en 2012 (figure 3) ;
 - la moyenne d'âge des utilisateurs de lévothyroxine est passée de 58,1 ans en 2006 à 60,7 ans en 2012. La moyenne d'âge des initiateurs est passée de 53,9 ans à 54,3 ans.
- Même si leur proportion a très légèrement diminuée (87,5 % en 2006 et 86,2 % en 2012) les utilisateurs de lévothyroxine sont essentiellement des femmes. Ce chiffre est compatible avec le sexe ratio habituellement rapporté dans la littérature.

Figure 2. Pourcentage d'utilisateurs de lévothyroxine parmi la population protégée par le régime général par classe d'âge

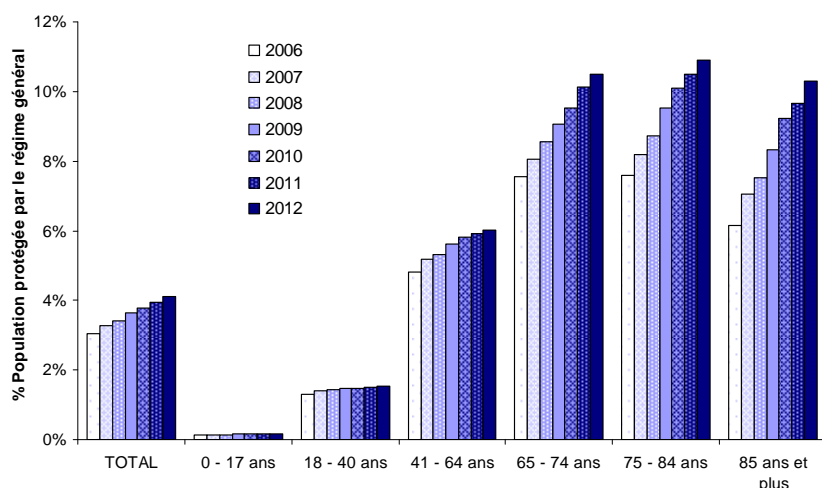
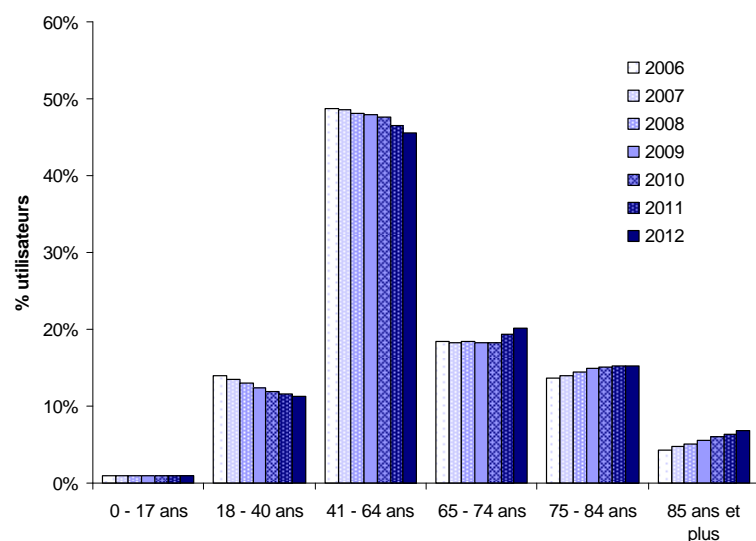


Figure 3. Distribution de l'âge des utilisateurs



3.2. Des initiations essentiellement en ville dans un contexte fonction de l'âge du patient

3.2.1. Les médecins généralistes de ville sont les premiers primo-prescripteurs

- Les proportions d'initiations réalisées en ville et à l'hôpital sont restées globalement stables au cours de la période 2007-2012, elles représentaient respectivement 85 % et 14 % des primo-prescriptions en 2012.
- La répartition des primo-prescriptions de ville entre médecins généralistes et autres spécialistes (dont deux tiers sont des endocrinologues) a été évaluée. Les médecins généralistes représentent la grande majorité des primo-prescripteurs, avec environ trois-quarts (74 %) des primo-prescriptions effectuées chez l'ensemble des initiateurs et 85 % chez les initiateurs de 65 ans et plus. Ces observations sont restées globalement stables au cours de la période 2007 - 2012.

3.2.2. Un peu plus des deux-tiers des initiations sont précédées d'un dosage de TSH remboursé

Un dosage de TSH soumis au remboursement, isolé ou associé à d'autres examens biologiques (hormones thyroïdiennes, anticorps antithyroïdiens), a été réalisé chez environ 70 % des patients dans les six mois précédant la dispensation de lévothyroxine sur la période 2006-2011.

La proportion de sujets ayant subi une thyroïdectomie (totale ou partielle) dans les 6 mois précédant l'initiation reste stable autour de 10 % sur la période 2006-2011.

3.2.3. La part des hypothyroïdies potentiellement iatrogènes augmente avec l'âge

Le remboursement dans les six mois précédant l'initiation du traitement par lévothyroxine de substances actives connues pour entraîner des hypothyroïdies a été recherché afin d'apprécier la part des hypothyroïdies potentiellement iatrogènes. La liste des substances actives, pouvant être identifiées via l'EGB, comprend l'amiodarone, les antithyroïdiens de synthèse, les agents de contraste radiographique, le carbonate de lithium, les cytokines et le sunitinib (la liste complète des spécialités pharmaceutiques analysées est présentée en annexe).

D'autres produits, non couverts par la base de remboursement de l'EGB, n'ont pu être pris en compte, il s'agit :

- de produits dispensés à l'hôpital (traitement radio-isotopique, Op'DDD...),
- de produits non pris en charge par l'assurance maladie et pour lesquels l'Agence dispose de peu ou pas de données d'utilisation précises, tels que l'alcool iodé, les antiseptiques iodés, d'autres médicaments riches en iode comme les Dragées Fuca ou la Jouvence de l'Abbé Soury, les pommades à la résorcine et des préparations alimentaires riches en iode.

Les principales substances actives susceptibles d'entraîner une hypothyroïdie, prises en charge dans les six mois précédant le remboursement de lévothyroxine, sont l'amiodarone et les antithyroïdiens de synthèse, chacun identifié chez environ 6 % des initiateurs, puis les produits de contraste iodés identifiés chez environ 5 % des initiateurs (tableau 2).

En 2012, la proportion d'hypothyroïdies potentiellement iatrogènes en lien avec les médicaments étudiés était nettement plus élevée chez les initiateurs de 65 ans et plus (29 % environ) que chez les initiateurs de moins de 65 ans (15 % environ). Cette différence s'explique principalement par une prépondérance des traitements par amiodarone chez les initiateurs de 65 ans et plus (19 % de traitement antérieur *versus* 1 % chez les moins de 65 ans). Ces résultats sont cohérents avec les comorbidités associées à l'âge.

Les pourcentages d'initiateurs pour lesquels une substance active susceptible d'entraîner une hypothyroïdie a été prise en charge dans les 6 mois précédant le remboursement de lévothyroxine sont restés sensiblement stables au cours de la période étudiée.

Tableau 2. Proportion d'initiateurs de 2012 pour lesquels une substance active susceptible d'induire une hypothyroïdie a été prise en charge dans les 6 mois précédant le remboursement de lévothyroxine

	Population totale des initiateurs	Initiateurs de 65 ans et plus
N	2 287	671
Amiodarone	6,30 %	18,93 %
Anti-thyroïdiens de synthèse	6,52 %	4,17 %
Produits de contraste iodés	5,20 %	5,51 %
Lithium	0,52 %	0,30 %
Cytokines	0,13 %	0,15 %
Sunitinib	0,26 %	0,15 %

3.4. Conclusions

Le nombre de sujets traités dans la population générale en 2012 est estimé à environ 2,9 millions. La proportion d'« utilisateurs » de lévothyroxine affiliés au régime général a augmenté d'environ 35 % entre 2006 et 2012. En revanche, la proportion d'« initiateurs » reste stable au cours de la période étudiée.

Un vieillissement de la population traitée est observé entre 2006 et 2012. En 2012, 10,6 % des sujets de 65 ans et plus affiliés au régime général ont eu au moins une délivrance de lévothyroxine. Ce constat justifie l'intérêt de rappeler les règles de bon usage de la lévothyroxine chez le sujet âgé.

Les médecins généralistes représentent la grande majorité des prescripteurs initiant un traitement par lévothyroxine, en particulier chez les sujets de 65 ans et plus.

La proportion d'hypothyroïdies potentiellement iatrogènes est supérieure chez les sujets de 65 ans et plus (environ 29 % versus 15 % dans la population des moins de 65 ans). Même s'il est probablement plus faible, l'impact potentiel de certains produits riches en iode qui n'ont pu être étudiés, soit parce qu'ils ne sont pas pris en charge par l'Assurance maladie soit parce qu'ils sont uniquement utilisés en milieu hospitalier, devrait être rappelé afin de sensibiliser les professionnels de santé et limiter ou arrêter leur usage en cas de suspicion d'hypothyroïdie.

La proportion de patients ayant subi une thyroïdectomie totale ou partielle dans les 6 mois précédant le début du traitement reste stable entre 2006 et 2011, autour de 10 %.

Environ 30 % des patients n'ont pas eu de dosage de TSH remboursé préalablement à la primo-prescription de lévothyroxine. Cette observation pose la question des explorations réalisées en pratique avant de débuter un traitement par lévothyroxine et justifie de poursuivre la surveillance.

4. Analyse des données de pharmacovigilance

Des signalements de déséquilibre thyroïdien faisant suite à la mise sur le marché des spécialités génériques en 2009 ont conduit l'Agence à solliciter une enquête relative aux risques liés à la substitution entre deux spécialités à base de l'évothyroxine.

Cette enquête, qui couvre la période du 06 novembre 2009 au 30 juin 2011, met en évidence des cas avérés d'hypo- ou d'hyperthyroïdie lors de la substitution du médicament de référence par un générique mais également avec le médicament de référence en dehors de toute substitution. Ces résultats mettent en exergue la particularité du traitement par l'évothyroxine.

Les taux de notification mensuels de déséquilibre thyroïdien estimés avec les génériques atteignent un pic en mars 2010 puis décroissent jusqu'à la fin de la période d'observation. Sur la totalité de la période d'enquête, pour les génériques, le taux de notification des cas (1,3 pour 100 000 mois-traitement) reste supérieur à celui relatif au médicament de référence (0,08 pour 100 000 mois-traitement). Il est à noter que les taux de notification avec les génériques sont en diminution en partie en raison de la diminution des substitutions.

Dans le cadre de cette enquête, la réévaluation des données pharmaceutiques des différentes spécialités autorisées a révélé une différence des valeurs de leurs spécifications de teneur en l'évothyroxine sodique, et ce à libération et à péremption des lots. Or, chez certains patients, s'agissant de spécialités à marge thérapeutique étroite, de telles différences, lorsqu'elles entraînent une variation de l'exposition même très faible, peuvent avoir un impact clinique et être à l'origine d'une perturbation de l'équilibre thyroïdien en cas de substitution, non seulement entre les différentes spécialités autorisées mais également d'un lot à l'autre d'une même spécialité. Aussi l'Agence a-t-elle pris des mesures afin que les spécifications de teneur en l'évothyroxine sodique entre les différentes spécialités autorisées soient harmonisées. Cette harmonisation des spécifications sera effective en octobre 2013 pour les spécialités commercialisées. L'ANSM poursuit son travail avec les laboratoires pharmaceutiques qui commercialisent de la l'évothyroxine en France afin d'assurer une concentration en principe active optimale du fait de la marge thérapeutique étroite de la l'évothyroxine.

L'ensemble de ces données souligne le fait que l'utilisation de cette substance active dont l'intervalle thérapeutique est étroit, n'est pas anodine et doit respecter les règles de bon usage.

5. Conclusions

Le nombre de sujets traités par l'évothyroxine a fortement augmenté au cours des dernières décennies, il est estimé à environ 2,9 millions en 2012.

Cette croissance s'accompagne d'un vieillissement de la population traitée. En 2012, 10,6 % des sujets âgés de 65 ans et plus affiliés au régime général ont eu au moins une délivrance de l'évothyroxine. Cette population est également caractérisée par une plus grande proportion d'hypothyroïdies potentiellement iatrogènes, bien que l'impact potentiel de certains produits riches en iode non pris en charge par l'Assurance maladie ou uniquement utilisés en milieu hospitalier doive également être pris en compte.

Le traitement par l'évothyroxine est généralement initié par un médecin généraliste, en particulier chez les sujets âgés de 65 ans et plus.

Parmi les patients traités, environ 30 % n'ont pas eu de dosage de TSH remboursé préalablement à la primo-prescription de l'évothyroxine. La proportion ayant subi une thyroïdectomie totale ou partielle dans les 6 mois précédant le début du traitement est stable et se situe autour de 10 %.

La forte augmentation des prescriptions de l'évothyroxine en France ces deux dernières décennies peut s'expliquer par de multiples facteurs liés en particulier à la sensibilisation des médecins et à la mise à disposition de techniques d'exploration très sensibles.

L'utilisation hors AMM de cette spécialité semble marginale. Cependant on note une utilisation dans des situations à la limite du bon usage où les bénéfices de cette substance active d'intervalle thérapeutique étroit et souvent prescrite « à vie » ne sont pas démontrés. En effet, le bénéfice de la prise en charge médicamenteuse de particularités morphologiques ou fonctionnelles s'exprimant

parfois uniquement par une modification isolée du taux de TSH sans manifestation clinique, et dont on ne sait si elles correspondent à des situations pathologiques, n'est pas démontré et les conséquences réelles ne sont qu'imparfaitement appréciées.

Aussi, toute décision d'exploration de la thyroïde et de prescription de lévothyroxine devrait s'appuyer sur des signes francs et documentés et ne devrait pas être systématique dans la population générale asymptomatique. Cette décision doit s'appuyer sur l'avis d'un spécialiste en cas de doute.

L'ANSM va continuer de suivre l'évolution des ventes et des données de prescription des spécialités à base de lévothyroxine afin de déterminer si l'apparente stabilisation des ventes à partir de 2011 correspond à un réel changement des pratiques. En particulier, l'ANSM va poursuivre son analyse du profil des patients traités et des mesures d'exploration préalables à la décision de mise sous traitement et en cours de traitement.

Annexe : Analyses EGB

Liste des spécialités pharmaceutiques analysées

- L THYROXINE SERB, comprimé sécable
- L THYROXINE SERB, solution buvable en gouttes
- LEVOTHYROX 100 microgrammes, comprimé sécable
- LEVOTHYROX 125 microgrammes, comprimé sécable
- LEVOTHYROX 150 microgrammes, comprimé sécable
- LEVOTHYROX 175 microgrammes, comprimé sécable
- LEVOTHYROX 200 microgrammes, comprimé sécable
- LEVOTHYROX 25 microgrammes, comprimé sécable
- LEVOTHYROX 50 microgrammes, comprimé sécable
- LEVOTHYROX 75 microgrammes, comprimé sécable
- LEVOTHYROXINE BIOGARAN 100 microgrammes, comprimé sécable
- LEVOTHYROXINE BIOGARAN 125 microgrammes, comprimé sécable
- LEVOTHYROXINE BIOGARAN 150 microgrammes, comprimé sécable
- LEVOTHYROXINE BIOGARAN 175 microgrammes, comprimé sécable
- LEVOTHYROXINE BIOGARAN 200 microgrammes, comprimé sécable
- LEVOTHYROXINE BIOGARAN 25 microgrammes, comprimé sécable
- LEVOTHYROXINE BIOGARAN 50 microgrammes, comprimé sécable
- LEVOTHYROXINE BIOGARAN 75 microgrammes, comprimé sécable
- LEVOTHYROXINE RATIOPHARM 100 µg, comprimé sécable
- LEVOTHYROXINE RATIOPHARM 125 µg, comprimé sécable
- LEVOTHYROXINE RATIOPHARM 150 µg, comprimé sécable
- LEVOTHYROXINE RATIOPHARM 175 µg, comprimé sécable
- LEVOTHYROXINE RATIOPHARM 200 µg, comprimé sécable
- LEVOTHYROXINE RATIOPHARM 25 µg, comprimé sécable
- LEVOTHYROXINE RATIOPHARM 50 µg, comprimé sécable
- LEVOTHYROXINE RATIOPHARM 75 µg, comprimé sécable

Critères d'inclusion des utilisateurs et des initiateurs

Utilisateurs

- sujets ayant reçu au moins une délivrance de lévothyroxine au cours de l'année n,
- sujets protégés par le régime général au moins un jour donné au cours de l'année n.

Initiateurs

- sujets ayant une première délivrance au cours de l'année n sans délivrance dans les 365 jours précédents,
- sujets protégés par le régime général au moins un jour donné au cours de l'année n et de l'année n-1.

Liste des médicaments susceptible d'induire une hypothyroïdie identifiés via l'EGB

- Amiodarone : AMIODARONE ALMUS®, AMIODARONE ALTER®, AMIODARONE ARROW®, AMIODARONE BIOGARAN®, AMIODARONE CRISTERS®, AMIODARONE EG®, AMIODARONE G GAM®, AMIODARONE IVAX®, AMIODARONE MYLAN®, AMIODARONE QUALIMED®, AMIODARONE RANBAXY®, AMIODARONE RATIOPHARM®, AMIODARONE SANDOZ®, AMIODARONE TEVA®, AMIODARONE WINTHROP®, AMIODARONE ZYDUS®, CORBIONAX®, CORDARONE® ;
- Antithyroïdiens de synthèse : BASDENE®, NEO MERCAZOLE®, PRORACYL®, THYROZOL® ;
- Agents de contraste radiographique iodés : GASTROGRAFINE®, HEXABRIX®, IOMERON®, IOPAMIRON®, IVEPAQUE®, OMNIPAQUE®, OPTIJECT®, OPTIRAY®, TELEBRIX®, ULTRAVIST®, VISIPAQUE®, XENETIX® ;
- Carbonate de lithium: NEUROLITHIUM®, TERALITHE® ;
- Cytokines: AVONEX®, INTRONA®, PEGASYS®, REBIF®, ROFERON®, VIRAFERONPEG® ;
- Sunitinib : SUTENT®.