

**Mission « flash »
sur le Levothyrox**

Communication de M. Jean-Pierre Door

—

Mardi 31 octobre 2017

Madame la présidente,

Mes chers collègues,

La commission des Affaires sociales a décidé le 4 octobre dernier de créer une mission d'information « flash » sur la question de la mise en place d'une nouvelle formule du Levothyrox. Du fait de l'engagement d'une information judiciaire, il n'est en effet plus possible à l'Assemblée nationale de mettre en place une commission d'enquête à ce sujet.

La crise du Levothyrox serait-elle enfin résolue ? La remise temporaire sur le marché de l'ancienne formule du Levothyrox fabriquée par le laboratoire Merck, sous le nom de Euthyrox, à partir de stocks importés d'Allemagne, et la commercialisation d'un autre médicament princeps, le L.Thyroxin Henning, du laboratoire Sanofi pourraient le laisser penser. Cependant, pour reprendre une formule utilisée par le professeur Jean-François Bergmann, pharmacologue, auditionné par la mission : *« l'incendie est fixé mais il n'est pas éteint »*.

Dans le temps imparti pour cette mission flash, j'ai auditionné les principaux protagonistes de cette affaire : les associations de patients, le laboratoire Merck, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), mais aussi l'Académie nationale de médecine, les représentants de l'industrie pharmaceutique et ceux des

pharmaciens, ainsi que des experts en endocrinologie et en pharmacologie.

Après avoir dressé un état des lieux de la crise et apporté des éclaircissements sur les difficultés rencontrées par les malades, je reviendrai sur plusieurs problématiques.

En effet, cette crise a le mérite de poser plusieurs questions :

- la prescription du Levothyrox est-elle toujours pertinente ?
- l’accompagnement des patients est-il suffisant ?
- le dispositif français de pharmacovigilance est-il adapté ?
- quelles leçons devons-nous tirer pour l’information des patients d’une crise médiatique qui n’a pas été maîtrisée par les autorités sanitaires ?

I. Je souhaite tout d’abord rappeler comment est apparue la polémique et comment elle s’est développée

En France, trois millions de patients souffrent de pathologies thyroïdiennes et à ce titre se sont vus prescrire majoritairement de la lévothyroxine, qui est une hormone thyroïdienne de synthèse découverte en 1926. Cette spécialité est parmi les plus courantes dans tous les pays occidentaux ; c’est le médicament le plus prescrit aux États-Unis.

La première autorisation de mise sur le marché français du Levothyrox produit par le laboratoire Merck remonte à 1980.

Les tentatives de commercialisation de génériques dans les années 2009 et 2010 n'ont pas été concluantes. Comme il s'agit d'une spécialité à marge thérapeutique étroite, le *princeps* reste majoritairement prescrit et n'est pas substituable par les pharmaciens. Les laboratoires de génériques ne trouvant pas de marchés se sont donc progressivement retirés (Teva en 2012 et Biogaran en 2016), ce qui a conduit à une position de monopole de fait du Levothyrox, alors que chez nos voisins, le marché se répartit entre quatre ou cinq laboratoires.

Par ailleurs, lorsque ces génériques ont été mis sur le marché, on a constaté des différences de spécification de teneur en principe actif, d'environ plus ou moins 10 % de son dosage théorique, et des difficultés sur la stabilité de la lévothyroxine.

Aussi, en 2012, l'Agence nationale de sécurité du médicament a demandé aux fabricants de parvenir à une meilleure stabilité du produit et de resserrer les valeurs de spécification en principe actif à plus ou moins 5 % du dosage théorique. Le laboratoire Merck a mené des recherches afin d'améliorer la qualité de son médicament, composé initialement d'un *princeps*, la lévothyroxine, et d'un excipient, le lactose.

Le lactose a été remplacé par du mannitol et de l'acide citrique comme conservateur. Selon l'ANSM, ces modifications avaient pour but de garantir une teneur en substance active plus homogène d'un lot à l'autre ou au sein d'un même lot et plus stable pendant toute la durée de conservation du produit – à savoir trois ans. Aucun effet notoire n'était reconnu à ces excipients, qui sont d'ailleurs couramment utilisés par l'industrie agro-alimentaire.

Des études de bioéquivalence conduites sur 200 personnes par le laboratoire Merck n'avaient démontré aucun effet indésirable majeur et une bioéquivalence parfaite à 0,3 % près. Ces études sont celles qui sont faites pour les génériques : elles se déroulent sur des personnes en bonne santé et ont vocation à démontrer que le médicament présente la même faculté d'absorption et d'élimination du principe actif, et non à prouver l'efficacité de celui-ci.

La nouvelle formule du Levothyrox a été commercialisée à la fin du mois de mars dernier.

En amont, les deux principales associations de patients ont été informées de la nouvelle formulation par l'ANSM et par Merck. L'ANSM a informé les professionnels de santé, médecins et pharmaciens, par message électronique, en mettant l'accent sur les patients à risques, femmes enceintes, personnes souffrant de maladies cardiovasculaires ou présentant un cancer. Le laboratoire Merck a également informé les professionnels de santé.

Des alertes ont été déposées sur le nouveau portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère de la Santé dès la mise en service de la nouvelle formule. Les principaux effets déclarés étaient la fatigue, les maux de tête, l'insomnie, les vertiges, des douleurs articulaires et musculaires, la chute de cheveux. Cet été, les signalements ont pris de l'ampleur, relayés par les réseaux sociaux, les forums de discussion puis la presse grand public.

Face à cette multiplication de témoignages individuels, une forme de panique s'est emparée de certains malades, poussant des patients à s'approvisionner en Espagne ou en Belgique, voire sur internet. Certains patients auraient même arrêté leur traitement.

Dans un premier temps, les autorités sanitaires ont minimisé les signalements et la communauté médicale a évoqué un effet nocebo : le fait de connaître les effets secondaires d'un médicament accroît le risque d'en être victime. En juillet, les associations de patients ont interpellé l'ANSM.

La ministre des Solidarités et de la Santé, Mme Agnès Buzyn, a tout d'abord refusé de revenir à l'ancienne formule, avant de décider, le 2 octobre, de la réintroduire de manière temporaire. Elle est cependant réservée aux patients souffrant d'effets indésirables et ayant une ordonnance de leur médecin postérieure au 14 septembre. Le laboratoire Merck a alors importé d'Allemagne 140 000 boîtes d'Euthyrox disponibles. Le 10 octobre, l'ANSM a annoncé qu'une

spécialité alternative serait disponible dès le 15 octobre dans les pharmacies, le L.Thyroxin Henning du laboratoire Sanofi.

Ces décisions posent toutefois un problème juridique, car seul le « Levothyrox nouvelle formule » dispose actuellement d'une autorisation de mise sur le marché en France. Par ailleurs, si les mesures prises ont permis de faire baisser la tension, elles n'offrent qu'une solution provisoire.

Un comité de suivi a été mis en place à la Direction générale de la santé afin de suivre l'arrivée des médicaments de substitution.

La crise a pris un tour judiciaire, car de nombreuses plaintes ont été déposées au civil et au pénal ; une plainte a notamment été déposée pour « tromperie aggravée, atteintes involontaires à l'intégrité physique et mise en danger de la vie d'autrui ». Une information judiciaire a été ouverte par le pôle de santé publique du tribunal de grande instance de Marseille. Devant l'afflux de plaintes, le ministère de la justice a même dû publier une notice d'information sur les pièces à fournir.

Voilà en quelque sorte « l'état des lieux » de la polémique.

II. Dans un second temps, il faut se demander si la nouvelle formulation présente des risques pour la santé des patients

De nombreux malades thyroïdiens montrent une extrême sensibilité à leur traitement. Atteindre l'équilibre de la thyroestimuline

– en anglais TSH (*thyroid-stimulating hormone*) –, en trouvant le bon dosage, est souvent très difficile.

En effet, la lévothyroxine est une hormone à marge thérapeutique étroite : cela signifie que toute variation de la concentration de la substance active dans l'organisme peut affecter l'équilibre thyroïdien, donc entraîner des troubles – même faibles – et conduire à des effets indésirables.

Le professeur Jean-François Bergmann a souligné que les malades hypothyroïdiens, même correctement traités, peuvent subir d'importantes variations symptomatiques tout à fait documentées.

Les représentants de l'Académie nationale de médecine – trois professeurs réputés en matière d'endocrinologie, le Pr Claude Jaffiol, président de l'Académie, le Pr Xavier Bertagna et le Pr Jean Louis Wémeau – ont rappelé que la TSH connaît naturellement des variations importantes et peut fluctuer selon l'activité du patient, le moment de la prise du médicament et les interférences avec d'autres produits.

Ces phénomènes expliquent largement les difficultés rencontrées par les patients. Cela a été confirmé par l'étude de pharmacovigilance conduite par l'ANSM à la suite de l'explosion des signalements des effets indésirables et dont les premiers résultats ont été rendus publics le 11 octobre dernier.

Cette enquête a documenté la survenue de troubles chez certains patients à l'occasion du changement de formule du Levothyrox. Elle ne montre cependant – et j'y insiste – aucun effet indésirable nouveau qui serait spécifique à la nouvelle formule. Les troubles résulteraient de problèmes d'adaptation du dosage : « *Les troubles apparus sont des troubles de l'équilibre thyroïdien, liés aux changements de traitement* ». En effet, la nouvelle formule étant plus stable, l'écart admissible de sa concentration s'est resserré, de plus ou moins 10 % à plus ou moins 5 %.

L'Académie nationale de médecine et les spécialistes que j'ai entendus sont unanimes : la nouvelle formule est meilleure, car elle est plus stable et d'un dosage plus précis, pendant toute la durée de validité du produit.

Par ailleurs, pour répondre à certaines rumeurs, il apparaît que le Levothyrox – ancienne comme nouvelle formule – est produit en Allemagne à partir d'ingrédients européens. En aucun cas la qualité du produit n'a été mise en cause.

*

À ce stade, je ne peux que constater qu'il n'y a pas de crise sanitaire, mais une crise médiatique, autour de la nouvelle formule du Levothyrox.

Cependant, nous devons en tirer des enseignements sur le recours au Levothyrox, sur le système de pharmacovigilance et sur l'information des patients.

III. Il faudrait s'interroger sur la fréquence de prescription du Levothyrox

Depuis 1990, le nombre de boîtes de Levothyrox vendues en France a explosé : de 5 millions de boîtes, on est passé à 30 millions en 2016. 3 millions de patients suivent ce traitement chronique, dont 85 % de femmes. La France n'est pas dans une situation différente des autres pays occidentaux, où la lévothyroxine est en tête des spécialités vendues.

On estime que le développement des examens de dosage de la TSH et la recherche d'un taux « normal » expliquent qu'entre 1990 et 2016, le nombre de patients concernés a été multiplié par huit.

Néanmoins, il nous faut réfléchir au contexte qui conduit à prescrire le Levothyrox. Par exemple, l'Académie nationale de médecine a souligné que nombre d'opérations du goitre asymptomatique, conduisant à l'ablation de la glande thyroïde, pourraient être évitées. Des formes asymptomatiques sont également traitées chez des personnes de plus de 60 ans, alors qu'aucun bénéfice n'est médicalement attendu.

Les spécialistes auditionnés ont souligné que le taux de TSH diminuait en raison d'autres facteurs, comme l'âge avancé et l'obésité,

et connaissait des variations cycliques, causée notamment par les conditions météorologiques ou l'activité du sujet, tout à fait naturelles.

Dans tous les cas, l'accompagnement des malades doit être amélioré. Sur ce type de pathologie chronique, il importe que le patient connaisse le bon usage du médicament et du traitement. L'éducation thérapeutique doit être encouragée.

L'ANSM vient de lancer avec l'assurance maladie une étude de pharmaco-épidémiologie sur ces patients sous Levothyrox.

IV. On peut se demander si le système de pharmacovigilance est adapté aux nouveaux modes de vie et de communication

La crise du Levothyrox résulte en partie du fait que les signaux d'alerte n'ont pas été bien pris en compte, en particulier les « signaux faibles ». En effet, les effets indésirables rapportés étaient ceux habituellement associés à ce type de pathologie. Les médias se sont emparés de l'affaire après une recrudescence de signalements sur les réseaux sociaux et sur les forums en ligne ; c'est à ce moment-là seulement que les autorités sanitaires ont commencé à prendre au sérieux les signalements.

Certes, en mars 2017, le ministère de la santé a mis en place sur internet un portail de signalement des événements sanitaires indésirables, ouvert aussi bien aux particuliers qu'aux professionnels de santé. Force est de constater qu'il n'a pas amélioré la réactivité des autorités sanitaires face à la crise. 14 633 signalements, dont 5062 cas

considérés comme graves, ont été reçus par les centres régionaux de pharmacovigilance de mars à septembre. Les associations ont même fait part de décès, sans qu'il puisse être actuellement prouvé un lien avec le traitement suivi.

Le dispositif est d'ailleurs complexe et de nombreux patients y renoncent, ce qui explique qu'il est très difficile d'évaluer le nombre exact de cas d'effets indésirables. Le dénombrement des signalements est donc sujet à caution.

Il aurait été souhaitable que l'ANSM active un dispositif spécifique de pharmacovigilance dès l'introduction de la nouvelle formule du Levothyrox, compte tenu de l'importance du public concerné.

L'ANSM m'a indiqué qu'elle réformait son service de communication pour mettre en place une cellule de veille, chargée de détecter les signaux faibles sur Internet et d'apporter une réaction rapide de modération, en répondant directement aux internautes qui répandraient des rumeurs infondées.

Le monde dans lequel s'exerce la médecine a changé : avant d'aller consulter un médecin, un patient internaute pourra recueillir des dizaines d'avis auprès d'internautes pas forcément très compétents dans l'art médical. Les pratiques doivent donc évoluer et les médecins et les pharmaciens doivent apprendre à communiquer en continu pour

éviter que la *vox populi* remplace le colloque singulier entre le patient et son médecin.

V. A cet égard, il faut également rénover le dispositif général d'information des patients

Il est indéniable que les autorités sanitaires n'ont pas anticipé la crise de la mise sur le marché de la nouvelle formule du Levothyrox. Sans doute n'ont-elles pas envisagé qu'un grand nombre de patients souffrirait d'effets indésirables. Sur la note d'information que l'ANSM a diffusée aux professionnels de santé en mars 2017, il était ainsi mentionné : « *aucun effet indésirable n'est attendu dans la grande majorité des cas.* »

Pourtant, le même phénomène s'était produit en Nouvelle Zélande, en 2007, à la suite de la modification d'une spécialité identique. Cela aurait dû alerter les autorités françaises, même si, dans l'épisode néo-zélandais, d'autres modifications étaient intervenues, comme la forme des comprimés et la couleur des boîtes.

Nous ne pouvons pas oublier que la confiance de la population française envers les laboratoires et les médicaments a été ébranlée par la crise du Mediator. Pour éviter les rumeurs, il faut plus de transparence. Ainsi, il aurait été judicieux de publier l'étude de bioéquivalence menée par Merck dès la commercialisation de la nouvelle formule, et non sous la pression de la crise. Je rappelle qu'il s'agit d'un document administratif : il est librement communicable par

l'ANSM, sous réserve des mentions relevant du secret des affaires. De la même manière, il serait utile, comme l'a fait remarquer le Professeur Philippe Lechat, de démontrer plus précisément que les lots utilisés pour ces études soient bien représentatifs de ceux mis sur le marché.

En amont aussi, l'information a fait défaut – ou, du moins, une information adaptée, plus détaillée.

L'article L.5122-6 du code de la sante publique encadre la publicité en matière de médicaments et la restreint lorsque le médicament bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché. Il est donc interdit aux laboratoires de communiquer directement avec les patients. C'est pourquoi le médecin traitant et le pharmacien sont les piliers de leur information. Pour le changement de formule du Levothyrox, 400 000 courriers ont été diffusés par l'ANSM aux professionnels de santé en trois temps – février, mars et avril ; mais ce changement présenté comme anodin n'a pas dû susciter d'intérêt particulier au milieu de la masse de courriers reçus. À titre de comparaison, pour le changement de couleur sur les boîtes de Préviscan, 100 000 courriers avaient été envoyés.

Pourquoi ce dispositif d'information a-t-il failli, malgré cet envoi massif de courriers ? M. Dominique Martin, le directeur général de l'ANSM, suggère que les conditions du dialogue entre le patient et son médecin n'ont pas permis de désamorcer le risque associé à la mise en place de la nouvelle formule du Levothyrox.

Je rappelle tout d'abord qu'un malade suivi pour une pathologie thyroïdienne consulte en moyenne son praticien tous les six mois. Il n'est donc pas anodin que la crise ait pris toute son ampleur durant l'été, au moment où les patients peuvent s'éloigner de leur médecin traitant et où nombre de professionnels de santé sont en congé.

Mais sur un autre plan, les associations de patients se sont plaintes d'un manque d'écoute de la part des médecins et des institutionnels et ont dénoncé un certain paternalisme dans leur façon de réagir à leurs observations.

La crise est donc l'occasion d'avancer quelques solutions pour élaborer une information directe des patients : face à l'instantanéité des réseaux sociaux, on ne peut plus se contenter du seul colloque singulier. Plusieurs pistes pourraient être explorées en même temps.

- Comme les associations de patients l'ont suggéré, une notice spécifique insérée dans la boîte pourrait sensibiliser les malades et suggérer que certains pourraient devoir adapter leur posologie. C'est ce qui a été fait en Belgique, en 2007, du fait d'une bioéquivalence limitée lors de la modification d'une spécialité de lévothyroxine.

- Il faudrait également étudier la possibilité, pour le laboratoire modifiant une spécialité prise de manière chronique, de diffuser par voie de presse ou par les associations, une information médicale détaillée de type questions-réponses, élaborée sous le strict contrôle des agences médicales.

- Enfin, il faut s'interroger sur la possibilité d'envoyer une information ciblée aux patients prenant quotidiennement une spécialité. Qui les connaît et qui dispose de leurs coordonnées ? Les caisses primaires et la CNAMTS, qui gèrent les bases de données relatives au remboursement de ce médicament.

Un envoi ciblé à des patients identifiés a pu être fait dans le cadre de crises sanitaires comme celle du Mediator. Hors situation de crise, le secret médical peut être un obstacle. Mais le législateur devrait étudier la possibilité que les agences médicales puissent – dans des conditions encadrées et avec le concours de l'assurance maladie – organiser la diffusion d'une information à des patients identifiés – information qui ne pourra que déboucher sur la consigne de consulter un médecin si certains signes sont détectés.

La mission sur l'information des patients sur les médicaments confiée par le Gouvernement à M. Gérard Kierzek pourrait utilement explorer ces trois pistes.

Voilà, mes chers collègues, ce que pourraient être les enseignements de cette polémique.

ANNEXE : PERSONNES AUDITIONNÉES PAR M. JEAN-PIERRE DOOR, RAPPORTEUR DE LA « MISSION FLASH » RELATIVE AU LEVOTHYROX

(par ordre chronologique)

- **Pr Jean-François Bergmann**, pharmacologue, chef du département de médecine interne de l'hôpital Lariboisière, Assistance publique – Hôpitaux de Paris
- **Table ronde des associations de patients :**
 - **Association Vivre sans thyroïde** - **Mme Beate Bartès**, présidente, **Mme Yvelyne Auzou**, secrétaire
 - **Association française des malades de la thyroïde (AFMT)** – **Mme Chantal L'Hoir**, présidente, **Dr Jacques Guillet**, médecin nucléaire, **M. Neel Gaudry**, porte-parole, et **Mme Marie Bertella**, avocate
 - **Association Alerte thyroïde** - **Mme Colin-Chauley**, responsable
- **Laboratoire Merck Serono** - **M. Thierry Hulot**, président, **Mme Carole Doré**, directrice des affaires publiques et affaires économiques
- **Ordre national des pharmaciens** – **Mme Carine Wolf-Thal**, présidente, **M. Alain Delgutte**, président de la section A, **M. Philippe Godon**, président de la section C
- **Les entreprises du médicament (LEEM)** – **M. Patrick Errard**, président, et **M. Philippe Lamoureux**, directeur général, **M. Thomas Borel**, directeur des affaires scientifiques, **Mme Fanny de Belot**, responsable des affaires publiques, **Mme Annaïck Lesbats**, chargée de mission affaires publiques
- **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)** – **M. Dominique Martin**, directeur général, et **Mme Christelle Ratignier-Carbonneil**, directrice générale adjointe en charge des opérations
- **Pr Philippe Lechat**, professeur de pharmacologie à l'Université Paris-Diderot, conseiller scientifique à la délégation à la recherche clinique de l'Assistance publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), président de la commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) de l'AP-HP
- **Académie nationale de médecine** – **Pr Claude Jaffiol**, président de l'ANM, professeur honoraire d'endocrinologie de la Faculté de médecine de Montpellier, ancien chef de service d'endocrinologie et des maladies métaboliques du CHU Lapeyronie, **Pr Xavier Bertagna**, professeur d'endocrinologie, Hôpital Cochin, Faculté de Médecine Paris Descartes, et **Pr Jean-Louis Wémeau**, professeur émérite d'endocrinologie, CHRU de Lille