

VIVRE SANS THYROÏDE

Forum de discussion - Association loi 1901

www.forum-thyroide.net



Paris, le 17 Octobre 2017

AUDITIONS DE M. JEAN-PIERRE DOOR, RAPPORTEUR DE LA MISSION D'INFORMATION FLASH RELATIVE AU LEVOTHYROX QUESTIONS SUSCEPTIBLES D'ÊTRE POSÉES LORS DES AUDITIONS

Contribution de Vivre Sans Thyroïde

Nous sommes une association de patients (loi 1901), reconnue d'intérêt général.

- **Vivre sans Thyroïde a été créé sous la forme d'un forum de discussion Internet en octobre 2000**, sur l'initiative d'une patiente
- **En août 2007, nous avons créé une association loi 1901** pour faciliter la gestion et le financement du site, et mieux défendre les intérêts des patients atteints de dysfonctionnements thyroïdiens ou vivant sans thyroïde. Nous œuvrons pour une meilleure connaissance et prise en charge des maladies thyroïdiennes.
- L'association gère notamment un forum de discussion et d'entraide, pour permettre aux patients de trouver des informations, du soutien et des échanges d'expérience, ce forum compte habituellement 4 à 5000 visiteurs par jour, mais pendant la crise a atteint des pics avec 15000 connections.
- Nous avons un groupe Facebook avec plus de 4500 membres. Un compte Youtube avec plus de 200 000 vues.
- Le forum a 18.000 utilisateurs enregistrés. L'association a à peu près 400 adhérents.

1. Le recours au Levothyrox®

Le Levothyrox® est prescrit aujourd'hui à 3 millions de patients, soit huit fois plus qu'en 1990. Pensez-vous que cette évolution corresponde à un meilleur dépistage ou un développement de cas de maladies thyroïdiennes ? Faut-il réexaminer le recours à la lévothyroxine ?

La Ministre a parlé devant la presse le 5 septembre d'une étude de pharmaco-épidémiologie. Ce n'est pas à nous de répondre à cette question mais à la communauté scientifique. Nous pensons que des études épidémiologiques sérieuses sur les maladies thyroïdiennes seraient très utiles. Nous aimerions connaître la date de la dernière étude épidémiologique en France. Était-elle exhaustive et de bonne qualité ?

A contrario, nous constatons également, sur nos réseaux sociaux, que certains patients en situation clinique d'hypothyroïdie ne sont pas traités par traitement substitutif bien qu'ils vivent avec des symptômes handicapants, car leur TSH est biologiquement « acceptable » : pourtant, leurs symptômes finissent par s'améliorer après l'obtention de la mise en place de ce traitement substitutif. Il existe une grande variabilité quant à la prise en charge des pathologies de la thyroïde et ce malgré les recommandations officielles (qui pour certaines préconisent de mesurer seulement le taux de TSH), parfois remises en cause par la communauté scientifique mondiale.

Ce que nous pouvons également préciser, c'est que le traitement est à prendre à vie, donc mécaniquement, le nombre de patients prenant un traitement substitutif ne peut guère baisser au fil des années. La problématique de la détection et/ou de la prise en charge n'est pas, à nos yeux, la cause première de cette crise, mais mérite une investigation

La hausse très nette depuis environ 30 ans du nombre de patients traités par substitution thyroïdienne partielle ou totale, que ce soit pour des hypothyroïdies ou pour obtenir une freination de la TSH après un cancer différencié, nous semble mériter une analyse fine du phénomène. La thyroïde étant un organe notoirement sensible aux polluants et aux métaux lourds notamment, cet angle d'analyse devra faire partie de l'étude.

Que pensez-vous d'un rôle des perturbateurs endocriniens ?

Nous ne pouvons pas répondre à cette question. La question des perturbateurs endocriniens est un vaste débat qui divise la communauté scientifique. Nous ne pouvons émettre d'opinion scientifique sur le lien entre perturbateurs endocriniens et pathologies thyroïdiennes. Nous espérons que des études épidémiologiques pourront éclaircir cette question.

Dans un tiers des cas, les patients auraient démarré le traitement sans dosage de TSH. Est-ce raisonnable ?

Ce médicament ne peut s'obtenir sans prescription médicale. Nous ne connaissons pas l'origine de cette information mais il nous semble "curieux" que des médecins aient initié un traitement à base de lévothyroxine sans avoir au préalable effectué un bilan biologique, dont un dosage de TSH. La seule situation où une prescription sans analyses préalables semble justifiée est celle des personnes venant de subir une thyroïdectomie (environ 45.000 patients/an), qui quittent généralement l'hôpital avec une ordonnance pour commencer le traitement substitutif, avec un dosage calculé en fonction de leur poids, ajusté par la suite par une TSH.

Le Levothyrox® fait partie des rares produits « non substituables » : Le médecin peut interdire qu'il soit remplacé par le générique équivalent, car il a une « marge thérapeutique étroite ». Pensez-vous que ce soit justifié ? Cela a-t-il contribué à la disparition des génériques de lévothyroxine sodique ? Cela justifie-t-il le monopole du laboratoire Merck ?

Pour un médicament à marge thérapeutique étroite dont le dosage est aussi sensible que pour la lévothyroxine, en effet, une fois correctement dosé, le patient ne devrait pas changer de marque (ou de formule), au risque de dérégler son équilibre thyroïdien et de devoir réajuster le dosage, au prix de désagréments parfois lourds et très longs à résorber. Des problèmes similaires ont été constatés au moment de l'arrivée des génériques (2009/2010), et les sociétés savantes américaines ont déjà mis en garde contre le « brand-hopping » depuis 2004 : <https://www.aace.com/files/position-statements/aace-tes-ata-thyroxineproducts.pdf>

Pensez-vous que ce soit justifié ? *Nous pensons que c'est justifié. La crise actuelle, ainsi que les exemples d'autres pays où il existe plusieurs spécialités différentes, montre bien qu'il faut rester très prudent lors du passage d'un princeps vers un autre princeps ou vers un générique.*

Cela a-t-il contribué à la disparition des génériques de lévothyroxine sodique ?

Oui sans doute. Mais c'est un regrettable défaut de communication. La mention « non substituable » ne veut pas dire qu'un médicament est mieux ou moins bien qu'un autre, mais que le passage de l'un à l'autre doit être justifié et surveillé de près. VST a toujours dit qu'un traitement générique est parfaitement valable, mais que ce qui est important, une fois bien équilibré, c'est de rester avec le même médicament et d'éviter d'en changer.

C'est pour cette raison d'ailleurs que nous mettons en doute la bioéquivalence clinique et thérapeutique entre la nouvelle et l'ancienne formule du Levothyrox.

Cela justifie-t-il le monopole du laboratoire Merck ? En aucune façon.

Comme expliqué plus haut l'important est de rester sous le même traitement lorsqu'on est bien équilibré. En revanche si une marque ou un générique n'est pas efficace dans l'obtention de l'équilibre thyroïdien pour certains patients, ceux-ci doivent avoir le choix d'alternatives thérapeutiques. Le monopole n'est en aucun cas justifiable.

Comment résoudre les difficultés d'approvisionnement ? (pénurie de 2013)

Les difficultés d'approvisionnement sont l'entière responsabilité des laboratoires et des autorités sanitaires. Les pathologies thyroïdiennes sont des maladies chroniques à évolution lente. Il n'y a pas d'épidémies soudaines ou de pics d'utilisation imprévisibles comme pour les médicaments tels que les antibiotiques. Il est donc parfaitement possible d'anticiper les besoins et de produire les stocks nécessaires.

2. Le changement de la formulation

Pensez-vous que l'ANSM a eu raison de demander le changement de la formulation ?

Le resserrement des marges de dosage est uniquement appliqué en France et aux États-Unis. Nous ne comprenons pas pourquoi les autres pays n'appliquent pas des normes aussi sévères et pourquoi la France a décidé de les appliquer. Sans publication des rapports de pharmacovigilance de l'ancienne formule, nous restons très dubitatifs sur la pertinence de ce changement.

Certaines études évoquent une diminution d'un tiers de la dose de principe actif au bout de six mois du fait de l'interaction avec le lactose, comment expliquer que des patients n'ont pas eu des problèmes de dosage auparavant ?

Nous n'avons pas eu accès à ces données, de même que nous n'avons toujours pas accès aux études pharmacovigilance de l'ancienne formule malgré nos demandes officielles réitérées. Les seules synthèses dont nous disposons montrent de très rares cas de signalement de pharmacovigilance pour l'ancienne formule. Nous ne pensons pas que ces cas justifiaient la demande de changement de formule.

Le choix du nouvel excipient – mannitol et acide citrique – est-il adéquat ?

Nous ne pouvons pas répondre à cette question.

Nous savons que le mannitol est avancé comme l'excipient le plus stable par H. Patel (https://etd.ohiolink.edu/rws_etd/document/get/ucin1054744879/inline « the effect of formulation and processing variables on the stability of levothyroxine sodium tablets », Université de Cincinnati, 19 mai 2003.) mais en revanche cette thèse remet aussi en question l'acide citrique.

Nous savons aussi que de nombreux patients vont mieux quelques jours seulement après avoir arrêté la nouvelle formule. La rapidité du changement ne peut pas toujours être attribuée aux hormones thyroïdiennes, mais certains patients très sensibles à la substitution hormonale peuvent très vite ressentir des effets indésirables, ou un mieux, même si au final l'équilibre total met plusieurs semaines voire plusieurs mois pour être atteint. C'est donc tantôt une problématique liée à aux excipients (sensibilité aux excipients, modification du profil pharmacocinétique, +/- selon la variation individuelle, tantôt une problématique liée à une sensibilité individuelle aux hormones - raison pour laquelle des patients parfois dans les normes ressentent des effets indésirables sévères.

Et les deux problématiques peuvent tout à fait se combiner : la modification des excipients et la sensibilité individuelle engendrent des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (voir point : la non bioéquivalence des deux formules).

3. Les modalités d'information sur le changement de la formulation

Que pensez-vous des modalités de changement de la formulation du Levothyrox ?

Nous pensons que les associations de patients auraient dû être informées dès les premiers rapports de pharmacovigilance préjudiciables à l'ancienne formule. Nous aurions dû pouvoir être associés EN AMONT et DÈS LE DÉPART pour réfléchir AVEC TOUS LES ACTEURS CONCERNÉS (avec les autorités, le laboratoire pharmaceutique Merck et les professionnels de santé) à un modus operandi pour la gestion de la

demande faite à Merck de modifier sa formule. Nous aurions pu parler des retours de l'étranger que nous avons eus sur les changements de formule d'autres laboratoires et qui ont occasionné bien des problèmes pour les personnes vivant avec un traitement substitutif (et dont le traitement est la plupart du temps vital).

Nous aurions pu donner notre éclairage sur les moyens mis en place par certaines autorités de santé pour éviter ces problèmes (ex : la Belgique). La réunion que nous avons eue à l'ANSM, avec la participation de l'AFMT, au moment des ruptures de stock sur certains dosages (en date du 12 septembre 2013) auraient dû être l'occasion d'un point complet sur la substitution en hormones thyroïdiennes en France.

Malheureusement, les associations n'ont jamais été prises au sérieux ni associées aux processus de réflexion et d'instruction des choix.

L'information aux prescripteurs et aux patients a-t-elle été adéquate (lettre adressée à 100 000 professionnels de santé insistant sur la nécessité de suivre les patients à risques) ?

NON. Certains patients ou professionnels de santé ont indiqué ne pas avoir du tout été prévenus du changement de formulation. C'est donc bien que la communication a été insuffisante et inadéquate. L'information directe aux patients était seulement visible sur le site de l'ANSM ; or, tous les patients ne connaissent pas l'ANSM, et encore moins se rendent sur son site internet. Il aurait fallu des informations sur et dans les boîtes de Levothyrox.

Il a été choisi de faire passer l'information des patients via les professionnels prescripteurs, et envoyer une lettre à 100.000 d'entre eux était une bonne initiative. Néanmoins il semble que ces "dear doctor letters" semblent noyées dans la masse des courriers reçus par les médecins, et il est à noter que certains patients ont des ordonnances qui couvrent des périodes de 6 mois ou de un an, et qu'ils ne voient pas leurs soignants fréquemment.

Le problème était aussi dans le contenu de ces informations, il était expliqué qu'il fallait juste surveiller la TSH des « patients à risque » (cancer, problèmes cardiaques, femmes enceintes, enfants, etc.). Sinon, qu'« aucun changement n'était attendu pour les patients ». C'était donc « faussement rassurant », puisque l'expérience montre que lors de tout changement, pour un médicament à la marge thérapeutique étroite, des patients vont avoir des effets indésirables. Or, ici il s'agissait d'une population de plus de 3 millions de patients. Par conséquent, beaucoup de médecins, au départ, ont dit que les symptômes « ne pouvaient pas venir de la nouvelle formule », et les patients se sont sentis mal écoutés.

Que penser du rôle des pharmaciens dans l'information des patients ?

La documentation reçue, au gros titre multicolore « de nouvelles couleurs ... pour une gamme IDENTIQUE » a sans doute induit en erreur un certain nombre de pharmaciens (s'ils n'ont pas regardé cette note dans le détail) – beaucoup ont affirmé à leurs patients que « seule la boîte/la couleur avait changé ». Même si les pharmaciens semblent avoir été mieux informés que les médecins, il semble que cette information ait été trop peu présente, ou alors faite dans l'urgence (le 2 octobre, pour le 2 octobre date du retour de l'ancienne formule), sans possibilité pour eux d'informer en amont leur patientèle sur la marche à suivre.

On rappelle que la « bioéquivalence » selon les documents de l'ANSM, c'est « un profil de concentration proche pour des effets proches ». Il était tout à fait imprudent de parler d'une « gamme identique » car certains pharmaciens ayant lu cette information ont alors pensé ou déclaré qu'il s'agissait de la « même chose » et que seule la couleur des blisters avait été modifiée, parfois aussi les excipients (mais pas toujours), d'autant que le document indiquait qu'aucun changement du profil de tolérance n'était attendu. Dans ce contexte, les pharmaciens n'ont pas toujours fait remonter les données de pharmacovigilance reçues dans les officines en conseillant prioritairement aux patients de voir leur médecin pour faire des examens complémentaires sans lier les symptômes des patients à la nouvelle formule.

Comment associer le patient à ce type de modification de traitement chronique ?

L'ANSM aurait pu bâtir un comité pluridisciplinaire pour réfléchir à ces enjeux, comité dans lequel les associations de patient auraient eu une place d'expert, et travailler sur une communication adéquate en prenant en compte le peu de moyens financiers des associations et les moyens limités qu'elles ont pour communiquer vers des millions de personnes.

De même, même s'il n'y avait "pas d'effets attendus" pour l'ANSM, on peut aisément imaginer qu'un système de santé moderne se doit d'informer les personnes prenant un traitement tous les jours lors d'un changement sur leur médicament : une note sur la boîte "changement de formule", une notice comprenant un point d'information et une marche à suivre en cas de problème auraient été judicieuses.

Nous avons été les premiers (et les seuls à ce jours) à avoir émis des propositions de marche à suivre en direction des patients. On peut noter aussi l'absence de travail sur ce sujet de la société française d'endocrinologie, avec laquelle nous n'avons eu AUCUN contact officiel depuis ces problématiques.

Malheureusement la politique, depuis le début de cette affaire, a toujours été d'informer le moins possible pour « ne pas inquiéter ». Et on voit qu'avec l'éventuelle nomination de Gerald Kierzek à la tête d'une mission d'information sur les médicaments, qui dit en direct sur Europe 1, nous le citons, à propos des notices des médicaments "Faut pas les lire, faut pas !" (<https://www.facebook.com/Docteur.Lahbib/videos/1383124568412770/>), le problème ne semble toujours pas à l'ordre du jour. Il semble néanmoins que la vice-présidence de la mission soit donnée à un représentant associatif, ce qui nous semble être de meilleur augure.

Fallait-il plus de transparence sur les études réalisées avant la mise sur le marché de la nouvelle formule ?

Nous demandons officiellement depuis plus d'un mois les résultats de pharmacovigilance de l'ancienne formule, qui ont « justifié » le remplacement du Levothyrox AF. Nous réitérons également chaque jour sur Facebook cette demande, car elle nous paraît essentielle. Il semble que depuis hier 16/10 cette étude soit en ligne, mais nous n'avons pas eu de lien et une recherche sur le site de l'ANSM n'a rien donné. Néanmoins aucune étude pharmacodynamique, switch ou pharmaco-économiques n'ont été menées, ni même la prise en compte préalable d'une étude sur la qualité de vie des patients sous substitution par lévothyroxine.

C'est dans ce contexte que la nouvelle formule a été introduite. Plus tard, en pleine crise, Mme La Ministre a demandé la diffusion de l'étude de bioéquivalence. Nous considérons que c'est insuffisant en termes de transparence

4. La réaction des autorités sanitaires lors du début de la polémique

Que pensez-vous de l'attitude de l'ANSM et de la ministre en charge de la santé au début de la polémique ? S'agit-il uniquement d'un « défaut d'information et un défaut d'accompagnement » ? Comment aurait-il fallu réagir ?

Il est impossible que L'ANSM n'ait pas détectée l'augmentation des déclarations d'effets indésirables aux CRPV. En effet, dès avril ils ont été multipliés par 10, en mai par 20 et à partir de juillet par 100. Il n'y a eu aucune réaction immédiate de leur part.

Il ne s'agit donc pas uniquement d'un défaut d'information et d'accompagnement, les patients ont suffisamment fait remonter leur vécu via les signalement de pharmacovigilance, et ces difficultés chroniques ne peuvent être réduite à un simple défaut d'information. Une communication claire et exhaustive aurait due être le réquisit simplement indispensable d'un dispositif plus large.

*En période de crise ou pas, les 3.3 millions de personnes prenant de la lévothyroxine ne bénéficient pas assez d'informations et d'accompagnement. Il n'existe pas de programme d'éducation thérapeutique qui leur sont dédiés à grand échelle, juste des initiatives locales. Notre forum compte habituellement **4 à 5000 connections par jour (mais jusqu'à 15.000 en Août)**. Les moyens dont disposent les acteurs de terrain pour informer et accompagner les patients ne sont pas à la hauteur des enjeux.*

Néanmoins, dès avril nous avons relayé les questions de notre communauté, questions qui généraient de l'inquiétude et alimentaient une défiance envers leur médicament, et questions auxquelles l'ANSM n'a pas apporté toutes les réponses (même à ce jour). Nous avons envoyé le 2 juillet un fichier .xls de 49 premiers cas de personnes répertoriées dans nos réseaux sociaux qui avaient des effets secondaires, en courrier recommandé avec AR, à l'ANSM et au laboratoire Merck. Nous ne pensons pas que ce courrier a été suffisamment pris en compte. Une réunion a été organisée le 6 Juillet 2017, mais nos demandes et questions n'ont pas été entendues. C'était une réunion d'information descendante. Nous avons également remis une compilation à fin juillet et fin août avec des chiffres exponentiels.

Il est à noter que nos contacts avec la Direction Générale de la Santé ont été très tardifs (premier SMS envoyé au directeur général de la Direction Générale de la Santé le 28/08, suivi d'un rappel téléphonique immédiat de la DGS) et à notre seule initiative. Les Autorités n'ont pas vraiment cherché à travailler avec nous, c'est plutôt nous qui étions dans des questions, des demandes et des propositions, auxquelles il n'a pas toujours été apporté de réponses.

Au 15 septembre, 14 633 signalements ont été reçus par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), selon l'ANSM. Les effets les plus fréquemment rapportés sont la fatigue, les maux de tête, l'insomnie, les vertiges, les douleurs articulaires et musculaires, ainsi que la chute de cheveux.

Le système de pharmacovigilance et de remontée des cas d'effets indésirables est-il adapté ? Comment faut-il repenser la pharmacovigilance ?

Nous avons demandé plusieurs fois à la Direction Générale de la Santé si les moyens suffisants étaient mis en œuvre. A la lecture du rapport provisoire de pharmacovigilance, qui note qu'il reste 10% des cas graves à analyser, nous nous posons la question de savoir si les mesures correctes ont été effectivement mises en place. Nous pensons que les CRPV n'ont pas été en mesure de traiter tous les signalements, se contentant de traiter les cas dits graves (hospitalisation, incapacité, anomalie congénitale) alors que certains symptômes non catégorisés "graves" médicalement handicapent lourdement la vie des patients au quotidien. Par ailleurs, beaucoup de personnes présentant des effets indésirables n'ont pas pu faire de signalements, découragés par les difficultés d'accès au n° vert mis en place, ou par un site internet aux connections capricieuses.

Les critères de pharmacovigilance doivent être étendus et renforcés, tout particulièrement pour des médicaments MTE (marge thérapeutique étroite), dont l'écart entre les concentrations efficaces et toxiques est faible. Nous sommes néanmoins satisfaits de lire dans le rapport de pharmacovigilance la préconisation que les associations de patients soient sollicitées pour intervenir dans un groupe de travail pluridisciplinaire pour "explorer les hypothèses qui pourraient expliquer la présence de symptômes évocateurs de dysthyroïdie chez les personnes présentant des TSH dans les normes biologiques attendues"

L'ANSM pointe le fait qu'elle ne pourrait contacter directement les patients, du fait du secret médical, mais qu'elle l'a pourtant fait à deux reprises, pour le Mediator et pour le Valproate, car il y avait une urgence sanitaire. Comment associer le patient à ce type de modification de traitement chronique ?

Sans contacter directement les patients, il aurait été relativement facile de les informer directement via les boîtes du médicament : impression « nouvelle formule » sur les boîtes, petit insert dans les boîtes (comme lors du changement de formule

de la L-Thyroxine Takeda en Belgique, en 2015) en demandant au préalable et dans les temps à l'ANSM.

Les autorités doivent réfléchir à qui incombe ce rôle d'information, qui a cruellement manqué. Les laboratoires pharmaceutiques n'ont pas le droit de s'exprimer directement en direction des patients, et nous pensons que cela doit rester comme cela. Le levier des associations de patients aurait également dû être actionné, une démarche rendue difficile en l'espèce en raison du manque d'information et de travail en amont avec ces acteurs.

5. Le retour (provisoire) de l'ancienne formule **Cette décision vous semble-t-elle appropriée ?**

Le provisoire n'est pas approprié. Maintenant que les patients n'ont plus confiance, et tant qu'il n'y a pas davantage d'alternatives médicamenteuses variées et en nombre suffisant, c'est impossible. Tant qu'on a des cas de personnes avec une TSH dans la normale, mais avec des symptômes d'hypo / d'hyper (parfois mélangés !) sous la nouvelle formule et qui vont mieux en quelques jours en prenant un autre médicament (ancienne formule ou non), et qu'on ne comprend pas ce qu'il se passe pour ces personnes, nous pensons qu'il faut impérativement une coexistence des deux formules.

Le mode de distribution, demandant aux médecins de prescrire cette ancienne formule aux personnes rencontrant des effets indésirables, a-t-il été adapté ?

Oui, une prescription médicale doit être assortie d'une consultation médicale, et de la formulation d'une décision (médicale) partagée.

Certains patients précisent toutefois ne pas avoir réussi à obtenir leur médicament en dépit de l'ordonnance détaillée de leur médecin, notamment en cas de dosages combinés, par manque de disponibilité de certains dosages.

Comment doit-on faire pour sortir de la crise ? Faut-il laisser plusieurs formules coexister sur le marché ?

Sachant les difficultés que les personnes ont vécues ces derniers mois nous pensons qu'elles ont droit à un peu de calme et de répit et qu'on ne peut exiger qu'elles changent à nouveau pour une autre spécialité.

Nous privilégions une coexistence des deux formules. Nous ne comprenons pas pourquoi les deux formules ne peuvent pas coexister, avec deux AMM et deux dénominations différentes. Nous pensons aussi qu'il doit y avoir une véritable diversification du marché, avec l'arrivée de toutes sortes de spécialités et nous pensons notamment aux capsules molles, avec des excipients très différents des autres spécialités. Ces excipients sont en faible nombre dans ces capsules, et aucun d'entre eux n'est à effet notoire.

Il a été montré que les patients ont été insuffisamment accompagnés. Des programmes d'éducation thérapeutique doivent être mis en place, des conférences grand-public, pour accompagner et informer ces personnes. Ces conférences et programmes ne sauraient se construire sans la participation des associations de patients, et sans faire intervenir les personnes vivant avec des déséquilibres thyroïdiens.

Comment rétablir la confiance dans le système d'évaluation et de mise sur le marché des médicaments ?

*Ne pas construire un système de santé soi-disant "centré sur le patient" sans inclure **réellement** les personnes et leurs représentants. Il nous paraît judicieux d'ouvrir encore davantage la gouvernance de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé aux représentants des usagers. Une institution telle que l'ANSM se doit de conduire une veille sur les réseaux sociaux pour détecter les signaux faibles. De même élaborer et diffuser de l'information au grand public sur les médicaments doit être une des missions principales effectives de l'agence de sécurité du médicament, et notamment via des publications et des interactions avec les usagers du système de santé sur les réseaux sociaux. Il faut donc qu'elle ait des moyens pour la conduire, en travaillant conjointement avec les représentants des patients et des usagers du système de santé et les experts du sujet, notamment les chercheurs et les spécialistes travaillant sur la littérature en santé et sur l'accessibilité au handicap.*

6. Les premiers résultats de l'enquête de pharmacovigilance publiés le 11 octobre par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM).

Selon l'agence, « aucun effet indésirable d'un type nouveau, qui serait spécifique de la seule nouvelle formule, n'a été retrouvé ». « Tout changement de spécialité ou de formule peut modifier l'équilibre hormonal et nécessiter un réajustement du dosage » qui peut prendre « un certain délai ».

Aucun des effets indésirables majoritairement rapportés ne figure pourtant dans les notices à l'intérieur des boîtes, que ce soit de l'ancienne ou de la nouvelle formule. Comment dans ce cas peut-on affirmer aux patients qu'aucun effet indésirable de type nouveau n'est apparu, quand leur information n'est pas complète ?

Le problème principal est lié à la non substitution définie en 2010 (<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-sur-la-substitution-des-specialites-a-base-de-levothyroxine-sodique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>). Les précautions émises en 2010 par l'ANSM (ex AFSAPS) n'ont pas été reprises pour cette modification de formulation. (« aucune modification n'est attendue »).

Le Lévothyrox Ancienne Formule était non substituable. Il a été substitué en amont des officines, avec l'accord express de l'ANSM qui a demandé la modification de la formulation à Merck sur la base de normes américaines de la FDA alors que Merck ne vend pas de Lévothyroxine aux USA. Nous ne comprenons pas pourquoi une telle décision a été prise. Les médecins et les pharmaciens n'ont pas eu accès à la communication adéquate à leur niveau, les sociétés savantes ne se sont pas non plus mobilisées.

Voir l'article sur le blog "la coupe d'Hygie" du 15/10, très éclairant sur ce point : <http://lacoupedhygie.fr/index.php/2017/10/15/levothyrox-nouvel-episode-la-pharmacovigilance/>

L'agence pointe ainsi « un problème de dosage et d'adaptation du dosage pour le patient » car cette nouvelle formule est plus stable avec des spécifications resserrées. Que pensez-vous de ces conclusions ? L'étude de pharmacoépidémiologie peut-elle les infirmer ?

C'est effectivement ce que rapporte l'agence dans son communiqué de presse et c'est-ce qui a été retenu par les médias. Pourtant dans le rapport lui-même l'agence rapporte que sur 1150 cas évocateurs d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie, dont 396 cas étayés par un dosage de TSH, "seuls" 223 cas présentent un déséquilibre thyroïdien avec une TSH en dehors des normes.

44% des patients analysés ont une « TSH normale ». Compte tenu de ces chiffres, il est **erroné** de conclure que les effets indésirables sont dus à un déséquilibre thyroïdien.

La communication à nouveau inadéquate et inexacte de l'ANSM ne peut que renforcer l'incompréhension et la colère des patients.

7. Un problème de bioéquivalence ?

Pour l'association de patients Vivre sans thyroïde, les études faites sur 200 personnes validant le changement de formule de Levothyrox auraient dû être mieux encadrées par les autorités sanitaires. Considérez-vous plausible que les effets indésirables soient la conséquence d'un problème de bioéquivalence ?

Pour partie, oui. Dans la mesure où l'ANSM a émis dès 2010 une guidance claire sur la non-substitution, et une mise en garde contre le passage d'une marque de médicament à une autre, d'un princeps vers un générique et d'un générique vers un générique. Si les études de bioéquivalences répondent à la norme FDA, les conclusions qu'en a tirées l'ANSM ont été peu prudentes et ont ignoré les principes de précaution que l'Agence avait elle-même émis plus tôt pour les spécialités à base de lévothyroxine.

Par ailleurs, l'ANSM aurait dû tenir compte de la condition très particulière de monopole en France (qui n'existe pas aux USA où les normes FDA sont en vigueur) pour nuancer ses conclusions dans le contexte français.

Enfin, l'ANSM aurait dû prendre des expériences des autres pays, notamment l'expérience du laboratoire Takeda en Belgique.

8. Un effet nocebo ?

Considérez-vous que ces effets sont dues à la nouvelle formulation ? a un effet nocebo ? Comment peut-on limiter cet effet ?

L'effet nocebo, est effectivement un concept scientifique reconnu, mais semble ici la conclusion facile qui permet de ne pas chercher la cause réelle de cette crise. Les effets indésirables observés, en très grand nombre avant même la médiatisation et l'information des patients (début d'été 2017), sont clairement imputables selon nous à divers problèmes liés à la nouvelle formule (bioéquivalence établie selon des protocoles manquant de prudence, effets indésirables liés à des éléments restant à caractériser, par exemple différences d'absorption, intolérance à certains excipients etc.).

L'effet nocebo a été volontiers avancé pour pallier le défaut d'information et de vigilance. L'étude, même tout à fait partielle, de pharmacovigilance et l'expérience des patients de leur maladie montrent pourtant qu'il ne s'agit pas d'un effet nocebo pour la très grande majorité d'entre eux.

L'effet nocebo est parfois simplement la version plus consensuelle utilisée par certains pour pointer l'"hystérie collective" autour du nouveau Lévothyrox, terme bien fâcheux lorsqu'on connaît l'histoire et les polémiques autour de l'hystérie et que l'on sait que les patients sont majoritairement des patientEs (voir point suivant).

Quelles autres solutions que le développement de l'information en amont ? Faut-il une force de réaction rapide face aux développements de rumeurs sur les réseaux sociaux ?

Il est nécessaire de revoir la gestion de la crise pour ces problématiques de santé. Il ne s'agit pas d'une crise ponctuelle, mais d'une crise sur la durée. Cette crise passe par des problèmes de communication et notamment, une communication qui est paternaliste et vécue parfois comme phallocrate. Il ne faut pas oublier que la majorité des patients sont des patientes, ce qui soulève une problématique de genre - études de genre - et qui accentue encore la crise ; On ne pourra faire l'économie d'une profonde réflexion à ce sujet, et sur la médiatisation du sujet et les dérives qui y sont associées.

A l'heure où l'on exige de la transparence dans tout un tas de domaines (vie politique, nucléaire...), on ne peut pas se contenter d'informations au compte-goutte et épurées de toute considération humaine.

Ou pire d'une information inexistante et volontairement dissimulée pour « ne pas paniquer les patients », comme nous l'avons entendu.

9. Les exemples comparables de changement de formulation de lévothyroxine sodique

Des changements de formulation de cette même prescription ont eu lieu en Belgique en 2007 et en Nouvelle-Zélande en 2014. Dans le premier cas, l'information a été très développée (fiche cartonnée dans les boîtes, etc) dans le second cas, on a assisté au même type de polémique. Que vous inspirent ces épisodes ? Y a-t-il un exemple étranger de bonnes pratiques en matière de gestion des changements de formulation ?

Nouvelle Zélande 2007, Danemark 2009, Israël 2012, Belgique 2015 : dans les 3 premiers exemples, les patients n'étaient pas, ou très mal, informés, et il y avait un monopole (dans tous ces pays, sauf en Belgique) – d'où beaucoup d'inquiétudes de la part des personnes touchées, de grand nombre de signalements, et beaucoup de colère. En Belgique, le changement a provoqué beaucoup de dérèglements (quasiment tous vers l'hyperthyroïdie, le nouveau médicament était

plus fort), et beaucoup d'insatisfaction, mais pas de « crise », grâce à une information extensive en amont. Voir article <https://www.forum-thyroïde.net/phpBB/ftopic53823.html>

10. Autres observations

Avez-vous d'autres observations ou préconisations à faire sur l'affaire du Levothyrox ?

Il est impératif de revoir globalement la prise en charge des pathologies de la thyroïde, en associant dès le départ, et tout au long du processus les personnes concernées et les associations de patients.

La science doit aussi s'intéresser à la vie des patients avec une absence ou un dérèglement de la fonction thyroïdienne, et plus particulièrement à leur qualité de vie.

En ce qui concerne les médicaments, Il faut ouvrir très largement le marché français aux alternatives, notamment aux innovations thérapeutiques dont bénéficient les patients des autres pays européens, par exemple et non exhaustivement :

- *Les dosages intermédiaires (rendre les incréments de 12.5µg disponibles pour les dosages les plus courants, notamment et a minima 87, 112 et 137),*
- *Les capsules molles à très faible teneur en excipients (et adaptées aux patients présentant des troubles gastriques et digestifs notamment),*
- *Les médicaments conditionnés en boîtes de 3 mois, au lieu d'un mois comme c'est le cas actuellement pour les dosages supérieurs au 50*

Nous souhaitons que soit réalisée une analyse économique du surcoût occasionné par cette crise, de même qu'un suivi de pharmaco-vigilance et épidémiologique à court et long terme pour la substitution thyroïdienne, incluant des points d'étape réguliers avec les associations de patients.

Nous devons associer les personnes malades et leurs représentants associatifs comme de véritables partenaires et experts dans le comité qui va être mis en place et qui sera chargé d'analyser et d'investiguer les nombreux cas d'effets indésirables non imputables à un déséquilibre de la TSH non expliqués à ce jour.

Un système de santé moderne se doit d'intégrer en 2017 internet et les réseaux sociaux comme étant des vecteurs d'information de part et d'autre, à la fois pour les autorités de santé pour écouter les signaux d'alerte mais aussi pour informer les usagers du système de santé.