



HAL
open science

Le Levothyrox[®], une crise du médicament ou une crise de communication ? Analyse des événements, moyens de communication et questionnements sur les problèmes sous-jacents

David Bigat

► **To cite this version:**

David Bigat. Le Levothyrox[®], une crise du médicament ou une crise de communication ? Analyse des événements, moyens de communication et questionnements sur les problèmes sous-jacents. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02417995

HAL Id: dumas-02417995

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02417995>

Submitted on 18 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2020

Thèse n° 17

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par BIGAT David

Né le 28 Janvier 1991 à Creil

Le 03 Décembre 2019

Le Levothyrox®, une crise du médicament ou une crise de communication ? Analyse des événements, moyens de communication et questionnements sur les problèmes sous-jacents.

Sous la direction de : Arnaud COURTOIS

Membres du jury :

Mme FREUND-MICHEL Véronique

Président

M. CURE Emmanuel

Examinateur

M. COURTOIS Arnaud

Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

A mon Président du jury, le Professeur Véronique Freund-Michel, pour sa revue et ses conseils, et une immense gratitude pour avoir accepté de présider mon jury malgré toutes les difficultés rencontrées.

A mon directeur de thèse, Monsieur Arnaud Courtois, Enseignant en Toxicologie Praticien attaché au Centre Anti-Poison d'Aquitaine et Poitou Charente Co-référent pour la mobilité étudiante, pour avoir accepté d'encadrer ce sujet, pour avoir pris le temps de relire ces nombreuses pages, pour m'avoir soutenu jusqu'au bout malgré toutes les difficultés, pour vos encouragements et pour votre gentillesse et disponibilité tout au long de mes études de pharmacie.

A Monsieur Emmanuel Cure, Pharmacien d'officine à Bordeaux, pour avoir accepté aussi vite de faire partie de mon jury, pour m'avoir motivé à faire pharmacie et pour tous ces souvenirs d'études.

Au personnel de la Scolarité de Pharmacie de Bordeaux, pour votre aide très précieuse que j'ai bien souvent sollicitée.

A mes parents, Maman et Franck, pour votre soutien, notamment linguistique et humoristique (chacun se reconnaîtra je n'en doute pas), pour avoir toujours cru en moi et me pousser à donner le meilleur de moi-même.

A ma grand-mère, pour toutes les années passées en vacances avec toi, pour ta générosité, tout l'amour que tu nous donnes, avec toi on n'a pas besoin d'avoir plus d'une grand-mère.

A ma grande sœur Laure, pour m'avoir poussé à aller au bout de mes convictions, pour être capable de comprendre le bazar d'idées qu'est mon cerveau, et pour avoir fait de moi le parrain d'un petit surfeur musclé et oncle d'un beau parleur je-sais-tout.

A mon oncle Philippe, tu es peut-être le plus bourru des oncles, pas forcément le plus aimable mais tu t'es occupé de moi depuis que je suis tout petit, sans compter, et pour ça je ne te remercierai jamais assez.

A mes frères et sœurs, Théo, Quentin, Anaëlle et Amélia. On n'est pas toujours d'accord, mais au final on ne peut pas se passer les uns des autres. Merci **Quentin** pour toutes ses défaites à Top Spin 4 qui me rappellent à quel point je suis mauvais joueur...

A Sophie, pour ta patience de tous les jours, pour ton amour, pour tous les voyages qui furent et qui seront, pour me faire grandir un peu tous les jours et pour ta relecture de thèse, tout à ton image, carrée et directe.

A mes cousines Caroline (koholocbaleva, si je ne devais choisir qu'un seul mot), **Manon** (MA cousine, n'en déplaise à certaines), **Fanny et à Alex** (entre hommes il faut se soutenir), pour toutes ces années de rigolade, de soirées jeux de société et pour avoir accepté un des rares garçons de la famille (à l'époque). Un merci tout spécial à **Camille**, je te le dois bien, tu as quand même pris ton rôle de relectrice très à cœur !

A ma marraine, pour m'avoir fait découvrir Paris quand j'étais petit, pour m'avoir aidé pendant les deux premières années du concours, et pour m'avoir abonné à Science et Vie Junior afin d'entretenir ma passion pour les sciences.

A mes amis de pharma, Marine, Davido, Claire, Nam, Pierre (j'espère venir te voir en Namibie), Manu, Elodie, Jordy, Cécile, sans vous ces études auraient été bien plus fades.

A mes amis de Paris, Aline, Mélanie, Chiara, Sophie et les deux Marine pour ces grands moments passés à Sanofi et AstraZeneca. Une mention spéciale à **Justine** pour ton aide sur la partie épidémiologique, je te l'avais promis. Une mention toute spéciale à **Rodrigue**, pour le temps (considérable) passé à m'écouter parler de tous mes problèmes de thèse, pour m'avoir aidé à aller dans la bonne direction.

A Max et Thomas, sans qui le master aurait vraiment manqué de soutien masculin. Merci **Thomas** pour New York, tu peux être sûr que c'est un voyage que je n'oublierai pas. Merci **Max**, pour être toujours sûr de ton coup et pour avoir les mêmes références que moi car sinon je passerais pour un précurseur.

A Paul, pour tout ce que tu m'apportes, pour tous nos moments Federesques parfois si magiques parfois si terribles, pour être capable de m'embarquer en Irlande et ailleurs sur un coup de tête, mais peut-être pas pour ta capacité d'être à l'heure...

A Grégoire, mon ami d'enfance, pour toutes ces années passées avec toi, tous ces moments de rire et de dispute, pour ta franchise et pour ton implication dans la défense de l'environnement.

Je dédie cette thèse :

A Grand-Père, merci de m'avoir poussé depuis que je suis petit, de m'avoir appris à aimer la nature, pour m'avoir inculqué des valeurs, pour ta générosité, pour l'amour que tu portais à tes petits enfants et pour avoir été un père pour moi quand j'en avais le plus besoin. Tu me manques.

A petit Pierre, parce que je ne t'oublierai jamais, parce que tu aurais dû être là toi aussi, parce que c'est peut-être grâce à toi que je ne supporte pas l'injustice et parce que comme ça j'ai l'impression qu'on est ensemble une fois de plus. Je t'aime petit frère.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES	5
LISTE DES ABBRÉVIATIONS	9
TABLE DES ILLUSTRATIONS	12
INTRODUCTION	13
I- Le Levothyrox® : présentation générale	19
A. La thyroïde et les hormones thyroïdiennes	19
B. L'hypothyroïdie	22
C. La molécule	23
D. L'utilisation en France	25
E. Les chiffres en France	27
II- Origine et déroulement des différents changements de formulation des médicaments contenant de la lévothyroxine en France et à l'étranger	28
A. États-Unis : les précurseurs	28
B. France	32
C. Nouvelle-Zélande	43
1) Chronologie	43
2) Conséquences	45
3) Conclusion	47
D. Danemark	49
1) Chronologie	49
2) Conséquences	51
3) Conclusion	51
E. Israël	51
1) Chronologie	51
2) Conséquences	52
3) Conclusion	53
F. Royaume-Uni	53
1) Chronologie	53
2) Conséquences	54
3) Conclusion	55
G. Belgique	55
1) Chronologie	55
2) Conséquences	57
3) Conclusion	58
H. Suisse	59
1) Chronologie	59
2) Conséquences	59
3) Conclusion	60

I.	Conclusion sur les différents scénarios	60
III-	<i>Bioéquivalence et biodisponibilité : deux concepts clés</i>	62
A.	Définition réglementaire de la bioéquivalence	62
B.	Biodisponibilité	63
C.	Bioéquivalence : une comparaison de deux biodisponibilités	64
D.	En pratique, que reproche-t-on à la bioéquivalence ?	66
IV-	<i>De la bioéquivalence à l'équivalence thérapeutique</i>	66
A.	Bioéquivalence moyenne	67
B.	Bioéquivalence de population	68
C.	Bioéquivalence individuelle	68
D.	Interchangeabilité : un concept mal connu qui définit l'équivalence thérapeutique	68
V-	<i>En France, l'essai de bioéquivalence a montré ses limites</i>	69
A.	Stabilité de la lévothyroxine : quels lots ont été comparés pour établir la bioéquivalence ?	69
B.	La construction (ou design) de l'étude de bioéquivalence pourrait être vue comme obsolète	72
C.	Le grand nombre de sujets enrôlés aurait faussé l'évaluation de la bioéquivalence	74
D.	La bioéquivalence du Levothyrox® n'impliquait pas son interchangeabilité	75
E.	Conclusion sur l'essai de bioéquivalence et entrée en jeu de la pharmacovigilance.	77
VI-	<i>La détection de signal pharmacovigilance : importance, définition, limites et biais</i>	78
A.	Le signal en pharmacovigilance	78
1)	Définition du signal	78
2)	Le processus de gestion du signal	79
B.	La détection de signal	81
1)	Rapport de Sécurité des Cas Individuels (RSCI)	81
2)	Le système MedDRA	82
3)	La détection qualitative	83
4)	La détection quantitative	84
(i)	Très brève introduction aux statistiques appliquées en pharmacovigilance	84
(ii)	Principaux outils utilisés	85
5)	Les biais de la détection de signal	86
C.	Conclusion sur la détection de signal	89
VII-	<i>Analyse des principaux rapports successifs de l'ANSM</i>	90
A.	Le rapport du 10 Octobre 2017 : analyse des conclusions clés	91
1)	Un profil clinique « semblable »	91
2)	Une fréquence de signalement inattendue liée au portail de déclaration et aux réseaux sociaux	92
3)	Le déséquilibre thyroïdien dû à la nouvelle formulation est confirmé	93
4)	Des signes cliniques identiques en Hypo/Hyper/Normothyroïdie	93
5)	Conclusion sur le premier rapport	94
B.	Le rapport du 25 Janvier 2018	94

C. Le rapport du 04 Juillet 2018	95
D. Le rapport épidémiologique final de l'ANSM du 13 Juin 2019	95
1) Limites de l'étude	96
2) Critique des résultats de l'étude et mise en avant de certains résultats	98
(i) Les données générales	99
(ii) Le risque d'hospitalisation	99
(iii) Les arrêts de travail	100
(iv) Les soins ambulatoires : consultation d'un médecin	100
(v) La consommation de médicaments utilisés pour traiter des symptômes somatiques	100
(vi) La consommation de psychotropes	101
(vii) La consommation de médicaments des pathologies cardiovasculaires	101
(viii) Le cas de l'allergie	101
(ix) La restriction de l'analyse aux patients ayant arrêté l'ancienne formulation	102
3) Conclusion sur le rapport épidémiologique	103
E. Conclusion sur les rapports d'expertises	105
VIII- Analyse générale du dossier	105
A. Des raisons qui pourraient définir une crise du médicament	107
1) Un cadre règlementaire compliqué et une bioéquivalence très critiquée	107
2) Les précédents à l'étranger n'ont pas été pris en compte	107
3) Les guidelines de la FDA utilisées ont été revues peu après la fin de l'essai clinique	107
4) Les alertes envoyées aux professionnels de santé	108
(i) Les Lettres aux Professionnels de Santé	108
(ii) La qualité de l'information fournie	108
(iii) Le délai entre les alertes et le changement	110
5) Les professionnels de santé et les patients utilisent des langages différents	112
6) L'augmentation dans la fréquence de notification était inattendue	112
(i) La médiatisation est arrivée après le pic de notification	112
(ii) La médiatisation semble mettre en avant des limites de la détection de signal en France	113
B. Les interrogations qui alimentent la possibilité d'une crise du médicament	115
1) Une importante différence de réactivité entre 2012 et 2017	116
2) Un très grand nombre de patients enrôlés dans l'essai de bioéquivalence	116
3) 30 000 déclarations d'effets indésirables mais 500 000 patients qui arrêtent le produit	117
4) Le risque clinique était connu	117
5) Un possible risque cardiovasculaire ?	118
6) Le risque allergique	118
IX- Les difficultés chroniques de l'industrie de la santé	119
A. Un système de pharmacovigilance qui pourrait encore être amélioré	120
1) La pharmacovigilance post-marketing	120
2) Le patient au cœur de la pharmacovigilance	123
3) E-santé et e-pharmacovigilance	124
B. La rupture patient-industrie : la confiance à la clé	125
1) La méconnaissance du système et du ressenti des patients	125
2) Méfiance des génériques	127
3) Méfiance des industries	127
4) Le manque de moyens de contrôle	128
C. Ré/établir la confiance	128
X - CONCLUSION	130

A. Rappel du contexte et de la démarche de thèse	130
B. Résultats, observations et réponse à la question initiale	131
C. Limites et perspectives	134
1) Limites	134
2) Perspectives	134

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

A

- AACE
American Association of Clinical Endocrinologists, 29
- AFMPS
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, 56
- AFMT
Association Française des Malades de la Thyroïde, 38
- AFSSAPS
Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 14
- AIB
Analyse Individuelle de la Biodisponibilité, 41
- AM
Assurance Maladie, 125
- AMM
Autorisation de Mise sur le Marché
- ANM
Académie Nationale de Médecine, 36
- ANSM
Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé, 14
- ASC
Aire Sous la Courbe, 29
- ATA
The American Thyroid Association, 29

B

- BCS
Système de Classification Biopharmaceutique, 54
- BE individuelle
Bioéquivalence individuelle, 68
- BE Moyenne
Bioéquivalence Moyenne, 41
- BE population
Bioéquivalence de population, 68
- BHT
Butylhydroxytoluène, 38

C

- CARM
Center For Adverse Reactions Monitoring, 43
- CDER
Center for Drug Evaluation and Research, 72
- CHM
Commission on Human Medicines, 53
- CIOMS
Council for International Organisations of Medical Sciences Working group, 79
- Cmax
Concentration maximale, 29
- CNRS
Centre National de la Recherche Scientifique, 39

D

- DME
Designated Medical Events, 84

E

EI
Effet Indésirable, 13

F

FDA
Food and Drug Administration, 24

G

GSK
GlaxoSmithKline, 43
GVP
Guideline on Good pharmacovigilance Practices, 79

H

HAS
Haute Autorité de Santé, 104

L

Levothyrox AF
Levothyrox Ancienne Formulation, 71
Levothyrox NF
Levothyrox Nouvelle Formulation, 71
LLT
Lowest Level Term, 82
LT4
Lévothyroxine, 23

M

MARC
Medicine Adverse Reactions Committee, 44
MHRA
Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 45
MTE
Médicament à marge Thérapeutique Etroite, 24

O

OMS
Organisation Mondiale de la Santé, 24

P

PA
Principe Actif, 63
PBRER
Periodic benefit-risk evaluation report / Rapport périodique actualisé de sécurité, 83
PC
Poids Corporel, 23
PGR
o Plan de Gestion de Risque, 46
PRAC
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, 89

PRR
Proportional Reporting Ratio, 85
PT
Preferred Term, 83

R

RCP
Résumé des Caractéristiques du Produit, 25
RSCI
Rapport de Sécurité des Cas Individuels, 79
rT3
reverse 3,5,3'-triiodothyronine, 19
RTBF
Radio-Télévision Belge Francophone, 56

S

SDR
Signal of Disproportionate Reporting, 84
SMQ
Standardized MedDRA Queries, 83
SNDS
Système National des Données de Santé, 41

T

T3
3,5,3'-triiodothyronine, 19
T4
Thyroxine, 19
TES
The Endocrine Society, 29
TFI
Thyroid Federation International, 61
TH
Hormones Thyroïdiennes, 23
TRH
Hormone Thyroïdienne, 21
TSH
Thyroïdostimuline, 21

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1 : AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIAIRE (11)	22
FIGURE 2: EQUIVALENCE THERAPEUTIQUE ENTRE LES DIFFERENTES PREPARATIONS A BASE DE LEVOTHYROXINE EN 2004 (ORANGE BOOK 24 TH EDITION) (29)	30
FIGURE 3: INTERCHANGEABILITE DES PREPARATIONS A BASE DE LEVOTHYROXINE EN 2004 (29)	30
FIGURE 4: EVOLUTION DU NOMBRE DE DECLARATIONS CONCERNANT ELTROXIN ENTRE OCTOBRE 2008 ET SEPTEMBRE 2009 (101)	50
FIGURE 5: CARTE D'AVERTISSEMENT DESTINEE AUX PATIENTS BELGES (118)	57
FIGURE 6: EVOLUTION DE LA DOSE EN FONCTION DE LA BIODISPONIBILITE (136)	64
FIGURE 7: QUANTITE DE LEVOTHYROXINE RESTANTE APRES CHAQUE PERIODE EN PRESENCE DE LACTOSE ANHYDRE SOUS DIFFERENTES CONDITIONS (143)	70
FIGURE 8: QUANTITE DE LEVOTHYROXINE RESTANTE EN PRESENCE DE LACTOSE ANHYDRE DURANT 20 SEMAINES (143)	70
FIGURE 9: QUANTITE DE LEVOTHYROXINE RESTANTE APRES CHAQUE PERIODE EN PRESENCE DE MANNITOL SOUS DIFFERENTES CONDITIONS (143)	70
FIGURE 10: QUANTITE DE LEVOTHYROXINE RESTANTE EN PRESENCE DE MANNITOL DURANT 20 SEMAINES (143)	71
FIGURE 11: NUMBER OF INDIVIDUALS FROM 204 INVESTIGATED SUBJECTS IN EACH CLASS OF INDIVIDUAL EXPOSURE RATIO (IER) (31)	74
FIGURE 12: SIGNAL MANAGEMENT PROCESS (158)	80
FIGURE 13: ORGANISATION DE MEDDRA (166)	82
FIGURE 14: REPARTITION DANS LE TEMPS DU NOMBRE DE CAS SELON LA DATE DE SAISIE ET LA DATE DE SURVENUE DU 1ER EI (64)	93
FIGURE 15: LE MODELE DE REASON	106
FIGURE 16: PROCESSUS DE DEVELOPPEMENT DES MEDICAMENTS (189)	121
TABLEAU 1: EFFET DES VARIATIONS D'HORMONES THYROÏDIENNES SUR L'ORGANISME (5) (7) (8)	21
TABLEAU 2: LES 5 SECURITES DE L'EQUIVALENCE THERAPEUTIQUE	76
TABLEAU 3 : TABLEAU DE CONTINGENCE EN ANALYSE DE DISPROPORTIONNALITE	85
TABLEAU 4: TABLEAU DE CONTINGENCE IMAGINE POUR LA DETECTION DE SIGNAL	113

INTRODUCTION

En Avril 2017, le Levothyrox® du laboratoire Merck arrive sur le marché français sous sa nouvelle formulation. Le message envoyé aux professionnels de santé par le laboratoire et l'ANSM est clair : le médicament est plus stable, c'est une amélioration mais le médicament en tant que tel ne change rien pour les patients. Un mois plus tard, les premiers patients se plaignent d'effets indésirables (EI) et ainsi commence une véritable vague de déclarations.

Le Levothyrox® est un médicament utilisé dans le traitement de l'hypothyroïdie et remplace une déficience en hormone endogène : la thyroxine. Commercialisé depuis les années 80, de par son profil particulier, ce médicament n'a cessé de faire parler de lui, poussant les autorités, les laboratoires, les scientifiques à améliorer leurs connaissances sur le produit. Il est, depuis environ dix ans en Europe, considéré comme un médicament à Marge Thérapeutique Étroite (MTE), c'est-à-dire que l'écart entre la dose toxique et la dose thérapeutique est très faible. Contrairement à la plupart des médicaments, les génériques du Levothyrox® ont posé de nombreux problèmes. En effet, c'est un produit qui doit être ajusté en fonction de chaque patient. Il est uniquement prescrit après une prise de sang et sera adapté au ressenti du patient.

Pour ce médicament, la recherche de la bioéquivalence entre les génériques et le Levothyrox® est réalisée chez des patients volontaires sains, qui n'ont pas forcément les mêmes mécanismes de régulation de cette hormone par rapport aux personnes souffrant d'hypothyroïdisme. Ces volontaires sont dits euthyroïdiens car leur fonction thyroïdienne est normale. Ainsi, les règles parfois générales des guidelines¹ (recommandations internationales) entraînent certaines limitations lors de l'extrapolation à l'individu malade. En France, en 2009, un générique du Levothyrox® a fait son entrée sur le marché et pour certains patients déjà traités, la substitution a provoqué des dérèglements. En effet, même si le Levothyrox® et son générique étaient bioéquivalents, c'est-à-dire comparables d'un point de vue pharmacocinétique et pharmacodynamique, pour le Levothyrox® (contrairement à la plupart des médicaments) un faible écart de dose peut entraîner des variations. Cela se traduit par des

¹ Une guideline ou ligne directrice est un document fournissant des orientations sur les aspects scientifiques ou réglementaires du développement de médicaments et des demandes d'autorisation de mise sur le marché. Bien que les lignes directrices ne soient pas juridiquement contraignantes, les laboratoires doivent justifier de tout écart. Elles reflètent une approche harmonisée des États membres de l'UE et de l'Agence Européenne concernant la manière d'interpréter et d'appliquer les exigences en matière de démonstration de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité énoncées dans les directives communautaires.

dérèglements chez certains patients et donc par des effets indésirables variés d'hyper ou hypothyroïdie.

Ainsi, au vu des problèmes engendrés, la substitution en France a cessé d'être faite de manière automatique en pharmacie, seul le médecin avec un suivi du patient (clinique et biologique) pouvait décider de changer le traitement. De fait, le Levothyrox® a gagné indirectement un statut de monopole sur le territoire. En 2010, l'autorité française de santé, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) s'est aperçue qu'entre différents lots du Levothyrox® la quantité de lévothyroxine, le principe actif du produit, n'était pas la même : plus on approchait de la date de péremption, moins le médicament contenait de principe actif. En effet, le lactose contenu dans les comprimés induisait une dégradation trop rapide du produit. Pour certains patients (vingt-trois nouveaux patients par an selon l'autorité), recevant du Levothyrox® provenant de lots produits à différentes dates cela se traduisait par des variations de dosages et donc une difficulté à garder un état d'équilibre. Le dosage affiché sur la boîte n'était pas forcément celui contenu dans le comprimé. C'est ainsi qu'en 2012, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM, nouveau nom de l'AFSSAPS) a demandé au laboratoire Merck de revoir la composition du Levothyrox®.

En Avril 2017, suite à la demande de l'ANSM, la nouvelle formulation du Levothyrox® arrive sur le marché français et remplace totalement l'ancienne qui ne sera plus produite, le lactose ayant été remplacé par du mannitol et de l'acide citrique. Le laboratoire a prouvé la bioéquivalence entre la nouvelle formulation et l'ancienne formulation et communique auprès des Professionnels de Santé (PS) pour les avertir que la nouvelle formulation est plus stable, que les boîtes ont changé mais que les modalités de prise et de suivi sont inchangées pour les patients. Inchangées, excepté pour certains patients à risque, pour lesquels il est recommandé de faire un suivi spécifique et de contrôler le maintien de l'équilibre thérapeutique. Cette nouvelle formule n'est pas un générique au sens réglementaire du terme, mais il ne s'agit pas non plus du même produit réglementairement parlant. D'un point de vue médical et pharmaceutique, il s'agit d'un générique, et donc pour les patients déjà traités, il s'agit d'une substitution.

En Mai 2017, un mois après la commercialisation de la nouvelle formulation, les premiers signalements d'effets indésirables ressentis par les patients commencent à remonter, de plus en plus nombreux pour atteindre un pic en Juin-Juillet 2017. Les rumeurs circulent,

éparses et des pétitions font leur apparition. En Août 2017, la médiatisation de l'affaire bat son plein, lui faisant prendre une toute autre dimension. Ainsi va commencer un véritable duel entre les patients/associations de patients et les autorités de santé. Le problème est simple : d'un côté les patients affirment que le produit les rend malades et demandent des explications et d'un autre côté l'ANSM annonce que les effets étaient attendus mais ne comprend pas le nombre de déclarations, qui pourrait être lié à la médiatisation de l'affaire.

L'effet *nocebo* est mentionné, et avancé comme une potentielle explication par certains médecins (1). L'effet *nocebo* est un effet psychologique, moins connu que l'effet placebo, qui se traduit par une augmentation d'apparition d'effets indésirables lorsque le patient est prévenu que ces effets peuvent survenir. S'il a une origine psychologique, il est une réalité physique et physiologique pour le malade. L'effet *placebo* est aussi psychologique, mais *a contrario*, il se traduit par une amélioration thérapeutique avec un produit/procédé qui n'a pas une efficacité prouvée. Cet effet *nocebo* serait dû aux communications négatives et la médiatisation autour du Levothyrox®. La communication du gouvernement n'aide pas à infirmer cette théorie derrière le message : « *Nous avons largement entendu les souffrances des patients [...] c'est une crise liée à un défaut d'information et à un défaut d'accompagnement, qu'il faut entendre [...] ce sont des effets notables, mais qui ne mettent pas en danger la vie des patients* » (2).

Dans leur quête de vérité, certaines associations de patients n'hésitent pas à publier des articles, tests de laboratoires remettant directement en question la qualité du produit. À chaque fois, l'ANSM ou le laboratoire répondent qu'ils ont aussi effectué ces tests, mais que leurs résultats, à eux, sont corrects. Les preuves avancées par les patients sont déboutées une à une mais d'un autre côté l'ANSM peine à fournir une explication. Les rapports de pharmacovigilance concluent à l'impossibilité d'obtenir une réponse via la pharmacovigilance. En septembre 2018, la publication du « *Rapport sur l'amélioration de l'information des usagers et des professionnels de santé sur le médicament* » qui traite en partie du Levothyrox®, de l'importance de la communication, va permettre une reconnaissance de manquements sur la communication, et faire basculer doucement le sujet vers une crise de communication. En décembre 2018, la première partie de l'étude épidémiologique (mise en place par l'ANSM après que la pharmacovigilance a atteint sa limite) est publiée et les conclusions sont toujours les mêmes : les effets sont attendus, non graves, synonymes d'un dérèglement de TSH pour certains patients. Pour une grande partie

d'entre eux aucune explication n'est fournie, et une fois encore, l'argument de la médiatisation refait surface.

Il faut attendre Avril 2019 et la publication de Concordet *et al.* (qui relance le débat en remettant en cause la bioéquivalence de l'essai chez certains volontaires de l'étude (50%)) pour mettre une vérité scientifique derrière les souffrances des patients et un point final à l'argument de l'effet *nocebo*. En Juin 2019, c'est le rapport final de l'ANSM qui est publié : il ne conclut à aucun effet grave. Les données ne permettent pas de remettre en cause la sécurité du produit, la plupart des effets sont dus à un dérèglement de la TSH qui était attendu. En ce qui concerne la notification inattendue, le rapport conclut que la médiatisation a peut-être contribué à l'augmenter. En Août 2019, dans une nouvelle publication, les auteurs Concordet *et al.* avancent des arguments expliquant que le nombre de patients enrôlés dans l'étude de bioéquivalence est beaucoup trop élevé par rapport aux recommandations des guidelines : dix-sept fois supérieur. Cela entraîne mathématiquement l'annulation des précautions des guidelines pour les Médicaments à marge Thérapeutique Étroite permettant de s'assurer de la bioéquivalence. En cette fin d'année 2019, le sujet fait encore beaucoup parler de lui dans l'attente peut-être d'une conclusion.

L'arrivée de la nouvelle formulation en France a provoqué un immense désordre, pour lequel beaucoup s'accordent à dire qu'il y a eu une crise de communication. Si le laboratoire n'a pas reconnu un défaut d'information aux patients, l'ANSM a reconnu que l'information n'est pas suffisamment parvenue jusqu'aux PS et aux patients. Cependant, est-ce seulement une question de communication ? Est-ce que cela n'est pas une crise du médicament comme certains médias l'ont décrite ? Il est important de noter tout d'abord que bien que couramment utilisé, le terme : « crise du médicament » n'a pas véritablement de définition propre. Il est souvent associé à des médicaments ayant eu un impact de sécurité sanitaire tel que : le Mediator®, le thalidomide, *etc.* Il implique la : « *survenue de phénomènes affectant la santé des populations et comportant souvent une part d'incertitude* » (3). Le mot crise vient du latin *crisis* qui se définit par l' « *ensemble des phénomènes pathologiques se manifestant de façon brusque et intense, mais pendant une période limitée, et laissant prévoir un changement généralement décisif, en bien ou en mal, dans l'évolution d'une maladie* » (4). Par analogie, le terme a ensuite été étendu à d'autres domaines, en gardant cette notion de rupture d'équilibre. Qu'elle soit de communication ou du médicament, deux éléments sont donc nécessaires pour catégoriser une crise : d'un côté un problème latent connu ou non, et de l'autre un élément déclencheur.

Au premier abord, la crise de communication semble une explication adaptée. Lorsque l'on lit les rapports de l'ANSM, que l'on lit les justifications et explications du laboratoire, nous pourrions résumer la crise ainsi : il y a eu un changement, nous n'avons pas assez rassuré les patients sur le caractère inchangé du produit, la notification a été inattendue, il faudra faire désormais plus attention à la manière dont on communique. Oui, cela peut être un des aspects du problème, cependant il faut faire attention à ne pas résumer le changement à cette seule explication. Lorsque l'on s'y plonge totalement, le sujet semble bien plus complexe. Pourquoi pouvons-nous légitimement nous poser la question ? Car selon les rapports de l'ANSM on ne sait pas pourquoi ni comment certains patients ont mal réagi avec la nouvelle formulation. Ainsi, il n'est par exemple pas possible de ne retenir l'argument de la mauvaise communication comme unique explication à l'augmentation inattendue de déclarations d'effets indésirables, que si, on a écarté suivant un protocole scientifique rigoureux toutes les autres explications. C'est à travers cette première interrogation que ce travail de thèse a débuté : la crise du Levothyrox® était-elle donc une crise de communication ou une crise du médicament ? Comment en est-on arrivé à une crise ?

C'est à partir de ces deux premières questions que sont nées de nombreuses autres problématiques qui vont nous guider à travers le sujet :

- Les problèmes avec le Levothyrox® existent depuis longtemps, n'y a-t-il pas déjà eu des situations similaires à celle qu'a vécue la France ? La situation en France était-elle une exception ?
- Depuis 2009, en France, on ne substitue pas le Levothyrox® en pharmacie à aucun patient sans l'avis du médecin et donc sans une surveillance biologique adéquate (prise de sang avant/après). Pourtant, en changeant la formulation du médicament, même si ce n'est pas un générique, le laboratoire Merck entraîne de ce fait, médicalement parlant, une substitution. Comment est-ce que cela a pu se produire et surtout le laboratoire avait-il apporté les données nécessaires pour opérer un tel changement ?
- Le changement étant automatique et irréversible, les communications envoyées contenaient-elles les informations suffisantes pour permettre aux PS une véritable évaluation des patients ?
- Il existe des patients à risque pour lesquels toute variation de dosage peut avoir des conséquences dramatiques, en cas de situation où le risque du changement est trop

important, quelles étaient les mesures de prévention du risque ? Existait-il des solutions de repli ?

- Quelles raisons pourraient expliquer pourquoi la pharmacovigilance n'a pu apporter d'explications quant aux effets indésirables ressentis par certains patients ?
- Pourquoi la fréquence de signalement était-elle inattendue alors que la nouvelle formulation induisait forcément des variations de dosages ? Pourquoi l'argument de la médiatisation a-t-il été utilisé et pouvait-il l'être ?
- Les rapports de l'ANSM contenaient-ils des données qui permettraient peut-être d'envisager certains problèmes graves induits par la nouvelle formulation du Levothyrox® ?
- Quelles peuvent-être les raisons sous-jacentes à l'apparition de cette crise et quels sont les axes d'amélioration ?

Pour répondre à ces questions nous aborderons le problème par étapes successives :

- Une présentation et une définition pharmacologique du Levothyrox®.
- Un historique et un rappel des faits dans différents pays, dont la France, ayant expérimenté une crise.
- La définition de la bioéquivalence, de l'équivalence thérapeutique et leur incidence sur la validité médicale, pharmacologique et réglementaire de l'essai de bioéquivalence de Merck.
- La définition de la détection de signal, de ses biais, de ses limites et de son impact lors du changement de formulation.
- L'analyse des rapports successifs de l'ANSM.
- Un compte rendu des données qui pourraient appuyer la thèse d'une crise du médicament.
- Une ouverture sur les causes sous-jacentes possible de la crise en France à travers la perte de confiance.

I- Le Levothyrox® : présentation générale

A. La thyroïde et les hormones thyroïdiennes

La thyroïde est un organe qui sécrète deux hormones dans le corps humain : la « thyroxine » (T4 ou forme inactive), la « 3,5,3'-triiodothyronine » (T3 ou forme active). Elle sécrète aussi : la « reverse 3,5,3'-triiodothyronine » (rT3) qui est principalement métabolisée en périphérie à partir de T4. Pour les fabriquer, la thyroïde a besoin principalement de deux composants : de l'iode et d'un aminoacide appelé tyrosine (5) (6).

Ces hormones vont avoir un effet sur de nombreuses cellules de notre organisme : au niveau du cœur, au niveau du système nerveux central, au niveau du système nerveux autonome, au niveau des os, au niveau du tractus gastro-intestinal, *etc.* Elles sont indispensables car elles permettent notamment le développement cérébral chez les nourrissons (neurogénèse, migration neuronale, myélinisation, *etc.*) et régulent les activités métaboliques.

Le moindre dérèglement peut avoir des conséquences directes sur notre organisme (Tableau 1).

Organe et tissus	Carence	Excès
Peau/cheveux/ongles	Pâleur, assèchement, boursoufflement de la peau, fragilisations des ongles et cheveux (cassant), chute de cheveux	Peau rosée, chaude ou humide, onycholyse, chute de cheveux.
Système cardiovasculaire	Diminution du volume sanguin et du débit cardiaque; diminution de la contractilité du myocarde, bradycardie sinusoidale	Augmentation du débit cardiaque, diminution des résistances périphériques, tachycardie supraventriculaire/fibrillation atriale
Système respiratoire	Epanchement pleural, hypoventilation alvéolaire, apnée obstructive du sommeil	Diminution de la capacité respiratoire

Tractus gastro-intestinal	Prise de poids, diminution de la motilité (iléus ou constipation), ascite, anémie pernicieuse associée et achlorhydrie	Augmentation de l'appétit, perte de poids, augmentation de la motilité, nausées et vomissements, anémie pernicieuse associée, achlorhydrie, maladie cœliaque
Système Nerveux Central	<u>Chez l'enfant</u> : crétinisme (faible développement neuronal et faible myélinisation) <u>Chez l'adulte</u> : ralentissement des fonctions intellectuelles, trouble psychiatrique paranoïde ou dépressif, surdité de perception, c�civit� nocturne, ataxie cérébelleuse, réflexes de relaxation lente, syndrome du canal carpien	Nervosité, labilité émotionnelle, hyperkinésie, tremblements
Système musculaire	Raideur et douleurs, muscles tendres et fermes, myoclonies, perte de fibres musculaires de type 1	Faiblesse et fatigabilité; myopathie proximale avec perte de myocytes de type 2, paralysie périodique hypokaliémique
Squelette	Mauvaise croissance et maturation osseuse, diminution de l'excrétion urinaire de calcium (Ca^{2+})	Déminéralisation des os, augmentation de l'excrétion urinaire de calcium (Ca^{2+}) et de phosphate (PO_4^{3-}), hypercalcémie
Reins	Diminution du débit sanguin rénal, du taux de filtration glomérulaire, de la résorption tubulaire, des fonctions sécrétrices et de l'excrétion d'eau libre dans l'urine	Augmentation du débit sanguin rénal, du taux de filtration glomérulaire, de la résorption tubulaire, des fonctions sécrétrices
Moelle osseuse	Diminution de la masse de globules rouges, anémie normochrome normocytaire,	Augmentation de la masse de globules rouges; anémie pernicieuse et anémie macrocytaire

	anémie pernicieuse et anémie macrocytaire associées	associées
Appareil reproducteur	<u>Chez l'enfant</u> : puberté retardée mais développement sexuel précoce paradoxal occasionnel <u>Chez l'adulte</u> : ménorragie, baisse de la libido, dysfonction érectile, stérilité	<u>Chez l'enfant</u> : puberté retardée, bien que le développement physique soit normal <u>Chez l'adulte</u> : augmentation de la libido, oligoménorrhée, perte de grossesse
Métabolisme	Métabolisme au repos ralenti, diminution de l'appétit, gain de poids, intolérance au froid, diminution de la température corporelle, courbe de tolérance au glucose uniforme avec réponse retardée à l'insuline, sensibilité accrue à l'insuline, diminution de la synthèse et de la dégradation des lipides	Métabolisme au repos accru, augmentation de l'appétit, perte de poids, diminution de la tolérance au glucose, augmentation de la synthèse et de la dégradation des lipides et des protéines.

Tableau 1: Effet des variations d'hormones thyroïdiennes sur l'organisme (5) (7) (8)

La thyroïde est régulée par deux autres organes : l'hypothalamus et l'hypophyse. L'hypothalamus libère en continu l'hormone thyroïdienne (TRH) qui stimule la synthèse et la libération de la thyroïdostimuline (TSH) par l'hypophyse. La TSH stimule ensuite, au niveau de la thyroïde, la synthèse et sécrétion de T3 et T4.

Pour éviter que le corps ne se retrouve en surcharge hormonale il existe un système de rétrocontrôle négatif (Figure 1). En effet, l'augmentation des concentrations de T3 et T4 va conduire à une diminution de la sécrétion de TRH et TSH, induisant ainsi une diminution de leur propre sécrétion. T3 est l'inhibiteur principal de la sécrétion de TSH (9), la T4 elle n'entraîne cette inhibition qu'après transformation intra pituitaire en T3. Chez le rat, des variations de l'ordre du nanogramme entraînent immédiatement des variations de TSH, ce qui montre la grande sensibilité du système (10).

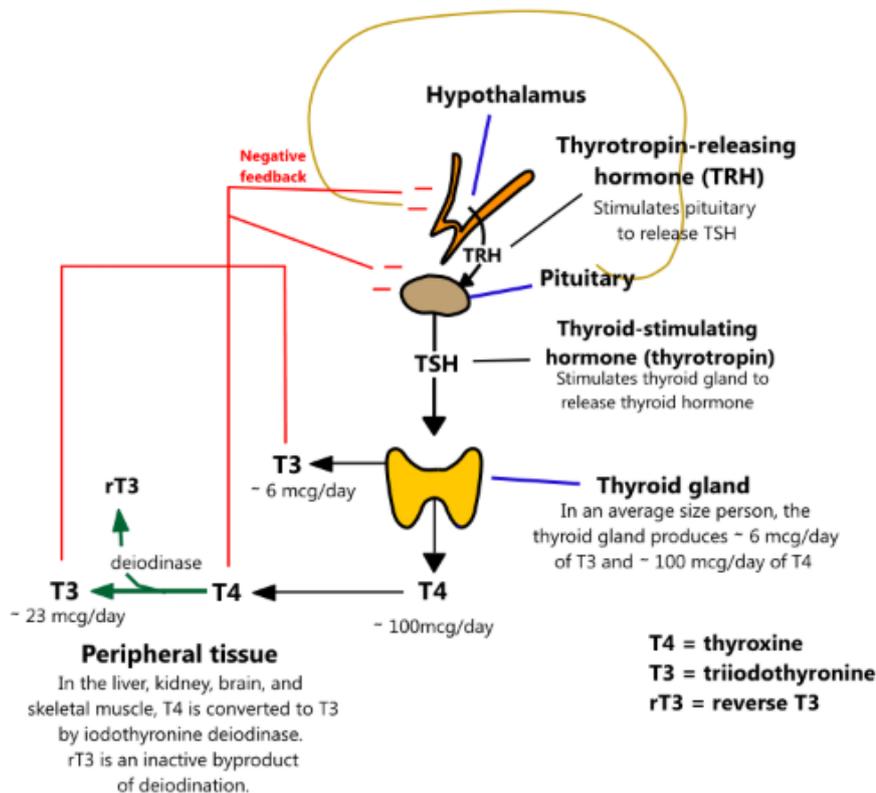


Figure 1 : Axe Hypothalamo-Hypophysaire (11)

La sécrétion de TSH et sa sensibilité à la stimulation par la TRH sont affectées par l'insuffisance rénale, l'inanition, le manque de sommeil, la dépression et certaines hormones (ex : cortisol, l'hormone de croissance, les stéroïdes).

Le système thyroïdien est complexe, avec de multiples acteurs, susceptibles d'être altérés par de minimes variations ce qui en fait un système particulièrement sensible et vulnérable.

B. L'hypothyroïdie

Il existe plusieurs causes d'hypothyroïdie dites (6) (12):

- « Primaire » résultant d'un dysfonctionnement au niveau de la glande thyroïde.
 - o Thyroïdite (auto-immune, de Quervain, post-partum, iatrogène, infectieuse, etc.)
 - o Conséquente à une radiothérapie à l'iode radioactif entraînant une destruction des tissus thyroïdiens.
 - o Chirurgie ablatrice.

- Problème au niveau de la synthèse de T4 ou conversion de la T4 en T3 dû à un défaut génétique.
- Médicaments antithyroïdiens.
- Mutation perte de fonction sur le récepteur à la TSH.
- Résistance aux hormones thyroïdiennes (TH).
- Carence ou surcharge en iode.
- « Secondaire » résultant d'un dysfonctionnement au niveau de l'hypophyse entraînant une sécrétion trop faible de TSH
 - Hypopituitarisme (tumeurs, chirurgie, radiothérapie, *etc.*)
 - Problème au niveau de la synthèse de TSH.
- « Tertiaire » résultant d'un dysfonctionnement au niveau de l'hypothalamus
 - Lésions hypothalamiques (tumeurs, chocs, radiothérapies, *etc.*)
- « Compensée » avec une augmentation de TSH associée à des taux sériques de T4 et T3 normaux ou faiblement diminués.

Lorsque la cause sous-jacente de l'hypothyroïdie ne peut être traitée, un traitement substitutif à base de lévothyroxine est instauré.

En moyenne, pour un traitement d'hypothyroïdie primaire les apports requis en T4 sont les suivants (13) :

- Nouveau-né : 10–15 µg/kg Poids Corporel (PC).
- Enfant de 8 à 12 mois : 8–10 µg/kg PC.
- Enfant de 2 à 10 ans : 4–6 µg/kg PC.
- Adolescent : 2–3 µg/kg PC.
- Adulte : 1.5 µg/kg PC.
- Personne âgée : 1–1.2 µg/kg PC.
- Femme enceinte : 1.8–2 µg/kg PC.

C. La molécule

Le Levothyrox® est un médicament composé de lévothyroxine sodique obtenue par synthèse, principalement composé de lévothyroxine (LT4) qui est l'énantiomère lévogyre de la thyroxine. C'est un substitutif hormonal utilisé en cas d'hypothyroïdie ou de circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH. En France, il fait

partie de la Liste II des spécialités et est remboursé à 65 %. L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) initiale date du 02 Juin 1980 pour les comprimés de 50 µg.

Le corps humain est très sensible aux faibles variations endogènes d'hormones thyroïdiennes. Il en est de même pour la lévothyroxine exogène : la TSH est ainsi très sensible aux moindres variations de LT4.

Il existe une catégorie de médicaments particuliers que l'on nomme : Médicaments à Marge Thérapeutique étroite (MTE). Comme cela est mentionné dans les guidelines de l'EMA (Agence Européenne du Médicament) sur la bioéquivalence, il n'est pas possible de définir une liste de critères pour les catégoriser précisément, c'est souvent établi au cas par cas en prenant en compte des considérations cliniques (14). Une définition succincte serait : « *un médicament dont l'écart entre la dose efficace et la dose toxique est faible* » (15). La Food and Drug Administration (FDA) en donne la définition suivante, est considéré MTE un médicament présentant les deux critères suivants (16) :

- Une différence de moins de deux fois entre la concentration minimale efficace et la concentration minimale toxique dans le sang.
- La nécessité d'un dosage précis et d'une surveillance du patient pour une utilisation efficace et en toute sécurité.

Si cela a longtemps été un objet de discussion, les médicaments à base de lévothyroxine font désormais partie des MTE (17) (18).

Le Levothyrox® est aussi caractérisé par une posologie et un dosage des comprimés plus faibles que pour la plupart des médicaments : les variations sont de l'ordre du microgramme (milligramme usuellement). Un patient qui commence un traitement par Levothyrox® va donc devoir être très suivi durant les premières semaines de la recherche de la dose optimale. Cela va se faire par palier de doses, entre 12,5 et 25 µg. La prise journalière doit être effectuée à la même heure chaque jour et à jeun pour limiter les variations. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit une posologie quotidienne moyenne de l'ordre de 150 µg en une prise unique. La demi-vie plasmatique de la LT4 est de sept jours.

En moyenne, l'état d'équilibre de la LT4 substitutive est atteint en quatre à six semaines après un ajustement. Si le patient n'est toujours pas équilibré après ce délai, un

nouveau dosage de lévothyroxine pourra être instauré. La plupart du temps, sauf en cas d'insuffisance hypophysaire par exemple, la posologie sera adaptée non pas en fonction des dosages de LT4 mais en fonction du dosage de la TSH. C'est le marqueur le plus sensible d'une dysfonction thyroïdienne. Lorsque le patient a atteint son équilibre thérapeutique, un dosage de TSH de suivi est réitéré tous les 6 mois, puis tous les ans (19). La particularité de ce traitement, est qu'il est le plus souvent prescrit à vie, il va donc faire partie intégrante du quotidien du patient. Ainsi, lors d'un changement sur le produit, l'impact des dérèglements sur la qualité de vie des patients peut être sous-estimé.

D. L'utilisation en France

En France, les informations sur le Levothyrox® sont contenues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice patient (20). Il est indiqué en cas d'hypothyroïdie ou de circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH. Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active et en cas d'hyperthyroïdie sauf lorsque celle-ci a été réduite par les médicaments antithyroïdiens, l'iode 131 ou la chirurgie (par exemple dans le cas du traitement au long cours de la maladie de Basedow par l'association antithyroïdien de synthèse et de lévothyroxine). Son utilisation est déconseillée en cas de cardiopathies décompensées, coronaropathies et troubles du rythme non contrôlés. Le traitement ne doit pas être instauré en cas de syndrome coronarien aigu ou de myocardite aiguë.

Il existe des catégories de patients dits « à risque » pour lesquels l'équilibre thérapeutique est plus difficile à atteindre et qui doivent faire l'objet d'une surveillance renforcée :

- Les patients qui reçoivent un traitement pour le cancer de la thyroïde.
- Les patients présentant une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque ou coronarienne et des troubles du rythme).
- Les femmes enceintes.
- Les enfants.
- Les personnes âgées.
- Les femmes ménopausées ayant une hypothyroïdie et un risque élevé d'ostéoporose. En effet, pour ces patientes les taux supra physiologiques de lévothyroxine doivent être évités.

- Les patients pour lesquels l'équilibre thérapeutique a déjà été particulièrement difficile à atteindre.

Chez tous ces patients, il est bien spécifié dans le RCP que : « *le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique, voire biologique si nécessaire (par un contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la substitution, sauf chez les femmes enceintes où les modalités de surveillance sont à adapter en fonction de l'évolution de la pathologie thyroïdienne et du terme de la grossesse)* » (20).

Le Levothyrox® interagit avec certaines substances, ce qui doit être pris en compte lors de l'instauration du traitement :

- Résines échangeuses d'ions, agents topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants.
- Inducteurs enzymatiques.
- Anticonvulsivants.
- Médicaments contenant des sels de fer, de calcium par voie orale.
- Chloroquine.
- Inhibiteurs de protéase boostés par ritonavir (indinavir, lopinavir).
- Estrogènes non contraceptifs.
- Imatinib, sunitinib.
- Orlistat.

Comme tous les médicaments, le Levothyrox® possède des effets indésirables :

- Aggravation de toute cardiopathie (insuffisance cardiaque, angor, troubles du rythme...).
- Des signes d'hyperthyroïdie, tels que tachycardie, tremblements, troubles du rythme cardiaque, insomnie, excitabilité, élévation de la température, sueurs, amaigrissement rapide, diarrhée. Leur apparition doit faire pratiquer un dosage hormonal, diminuer ou interrompre pendant plusieurs jours le traitement qui sera repris ensuite à doses plus faibles.
- Chez l'enfant, possibilité d'hypercalciurie.
- Des réactions d'hypersensibilité, aux excipients et/ou à la substance active, ont été rapportées. Les signes et symptômes les plus fréquents sont : urticaire, prurit, angio-œdème, dyspnée, érythème.

L'overdose est aussi possible avec ce médicament. Les effets cliniques peuvent survenir de manière plus ou moins rapide (en quelques heures ou quelques jours en cas de prise unique) et se présentent sous la forme d'une thyrotoxicose qui peut se manifester par des :

- Troubles digestifs : vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, appétit augmenté, amaigrissement.
- Troubles cardiovasculaires : tachycardie, arythmie par fibrillation auriculaire ou extrasystoles, hypertension, douleurs thoraciques, angor, insuffisance cardiaque congestive, collapsus cardiogénique.
- Troubles généraux : fièvre, rougeur de la peau, sueurs.
- Troubles neurologiques : irritabilité, insomnie, céphalées, agitation, confusion, mydriase, convulsions chez des patients prédisposés, troubles de la conscience, coma, accès de psychose aiguë.

Il est important de noter qu'il est spécifiquement mentionné dans le RCP que concernant le surdosage : « *la gravité des manifestations cliniques n'est ni corrélée à la dose ingérée ni au dosage sérique de T4 et T3* » car les mêmes posologies n'ont pas forcément les mêmes effets d'un patient à l'autre.

E. Les chiffres en France

Les médicaments à base de lévothyroxine sont depuis longtemps sur le marché en France, en raison des événements liés au changement de formulation, l'ANSM a établi un rapport résumant leur utilisation sur les vingt dernières années (21). En 1990, les ventes de boîtes s'élevaient à 4 millions, en 2012 elles sont de l'ordre de 34 millions pour un total d'environ 2,9 millions de patients. Ce qui en faisait en 2012, la sixième molécule la plus vendue en pharmacie de ville. Cette augmentation est justifiée notamment par un vieillissement de la population et une plus grande sensibilité des médecins généralistes aux pathologies de la thyroïde. Il est important de noter que l'on ne connaît pas le pourcentage de patients à risque dans la population traitée, on sait cependant qu'environ 10% des patients ont subi une ablation partielle ou totale de la thyroïde.

II- Origine et déroulement des différents changements de formulation des médicaments contenant de la lévothyroxine en France et à l'étranger

A. États-Unis : les précurseurs

Aux États-Unis, le débat autour de la lévothyroxine est ancien. La première grande avancée fut en 1997, lorsque la FDA déclare que les préparations orales à base de lévothyroxine, commercialisées depuis 1950, sont désormais considérées comme des nouveaux médicaments (22). Sous trois ans, tout médicament entrant dans cette catégorie devait être soumis à la FDA pour réévaluation avant remise sur le marché. Du fait des réglementations et de l'ancienneté des produits, certains produits n'avaient pas fait l'objet d'une évaluation antérieure (23). Avant 1997, on comptait environ trente-sept médicaments différents sur le marché, aujourd'hui on n'en compte plus que dix qui ne sont pas tous bioéquivalents entre eux (24).

A la suite de nombreux rappels de lots et rapports d'effets indésirables liés à des problèmes de sous/surdosage, l'agence américaine s'était en effet rendu compte de problèmes majeurs inter et intra fabricants: stabilité au cours du temps, activité, biodisponibilité, variations de concentration de principe actif, *etc.*

En 1997, la FDA déclare donc déjà que : « *Si un médicament de moindre activité ou biodisponibilité est substitué chez un patient traité et contrôlé par un autre médicament, une réponse sous-optimale et de l'hypothyroïdisme peuvent survenir. A l'inverse, la substitution par un médicament de meilleure activité ou biodisponibilité peut entraîner des manifestations toxiques d'hyperthyroïdisme telles que : douleur cardiaque, palpitations ou arythmies cardiaques* » (22). La FDA identifie une catégorie de patients à risque chez qui : « *même une faible augmentation de la dose de lévothyroxine peut-être dangereuse* » qui sont ceux présentant une maladie cardiaque coronarienne. Elle insiste aussi sur le fait qu'il est : « *critique que les patients aient accès à des produits qui soient consistants en termes d'activité et de bioéquivalence.* »

Avant 1997, on pouvait donc dire que sur ces produits, on ne connaissait pas forcément : la biodisponibilité, les variations de quantité de principe actif, l'adéquation dosage affiché et dosage réel, le profil de dissolution, la stabilité au cours du temps,

l'équivalence inter-lots. Il paraît donc évident que cette méconnaissance du profil des médicaments ait entraîné des disparités entre les différents produits disponibles.

La FDA a ensuite élargi la gamme de produits à base de lévothyroxine en autorisant la fabrication de génériques avec l'insistance de garder des critères d'acceptabilité similaires aux génériques de médicaments plus classiques. L'intervalle de confiance à 90% doit être compris (sauf mention spécifique dans une autre ligne directrice) entre (25) :

- 80-125% pour l'ASC (Aire Sous la Courbe)
- 80-125% pour la C_{max} (Concentration maximale atteinte par le médicament dans le sang)

Cela ne signifie pas qu'il existe une variation de -20% ou + 25% entre les ASC directement comparées, mais c'est la tranche dans laquelle l'intervalle de confiance à 90% doit se situer pour être acceptable, ce qui est différent et parfois mal interprété.²

Cette décision d'ouvrir le marché aux génériques n'a pas plu aux trois grandes associations américaines sur la thyroïde : American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) représentant 4,800 endocrinologues cliniques, The American Thyroid Association (ATA), et The Endocrine Society (TES). Elles ont contesté la décision de la FDA à travers deux communications en 2004 critiquant l'interchangeabilité de certains couples générique/princeps (médicament original et protégé par son brevet) (26) et la méthode de détermination de la bioéquivalence (27). Selon ces associations la mesure de la TSH n'était pas prise en compte, les variations considérées comme mineures par les lignes directrices américaines pourraient avoir des conséquences cliniques majeures. Selon elles : bioéquivalence n'est pas synonyme d'équivalence thérapeutique.

Si l'on met de côté l'intervalle de 80-125% identique aux médicaments plus classiques (qui d'ailleurs ne sera restreint que tardivement en Europe) la démarche de la FDA est pourtant, à l'époque, novatrice. Une classification de la bioéquivalence est mise en place (Figure 2) par un codage dans l'« Orange Book » (28) : si le générique a le même code que le médicament de référence ils sont interchangeables (Figure 3). Cela permet de limiter les changements de traitement et le risque de déséquilibrer le patient.

² Notion explicitée dans la section III

Trade Name	Applicant	Potency	TE Code	Appl No	Product No
UNITHROID	STEVENS J	0.025MG	AB1	21210	001
LEVOTHYROXINE SODIUM	MYLAN	0.025MG	AB1	76187	001
LEVOXYL	JONES PHARMA	0.025MG	AB1	21301	001
SYNTHROID	ABBOTT	0.025MG	AB2	21402	001
LEVOTHYROXINE SODIUM	MYLAN	0.025MG	AB2	76187	001
LEVO-T	ALARA PHARM	0.025MG	AB2	21342	001
LEVOXYL	JONES PHARMA	0.025MG	AB3	21301	001
LEVO-T	ALARA PHARM	0.025MG	AB3	21342	001
UNITHROID	STEVENS J	0.025MG	AB3	21210	001
LEVOTHYROXINE SODIUM	MYLAN	0.025MG	AB3	76187	001
NOVOTHYROX	GENPHARM	0.025MG	BX	21292	001
THYRO-TABS	LLOYD	0.025MG	BX	21116	001
LEVOLET	VINTAGE PHARMS	0.025MG	BX	21137	001

Figure 2: Equivalence thérapeutique entre les différentes préparations à base de lévothyroxine en 2004 (Orange Book 24th Edition) (29)

	Synthroid	Levoxyl	Levothroid	Unithroid	LT4-Sandoz	LT4-Mylan	Novothyrox	Levolet
Synthroid (Abbott)	————	BX	BX	BX	AB2	AB2	BX	BX
Levoxyl (Jones)	BX	————	BX	AB 3	AB3	AB3	BX	BX
Levothroid (Forest: Formerly Lloyd Thyrotabs)	BX	BX	————	BX	BX	BX	BX	BX
Unithroid1 (Stevens)	BX	AB1	BX	————	BX	AB1	BX	BX
LT4-Sandoz	AB2	AB3	BX	BX	————	BX	BX	BX
LT4-Mylan	AB2	AB3	BX	AB1	BX	————	BX	————
Novothyrox(Genpharm)	BX	BX	BX	BX	BX	BX	————	BX
Levolet(Vintage)	BX	BX	BX	BX	BX	BX	BX	————

Figure 3: Interchangeabilité des préparations à base de lévothyroxine en 2004 (29)

AB1: Produit évalué en utilisant Unithroid comme médicament de référence et considéré comme interchangeable avec ce dernier. Les produits génériques LT-4 de Mylan listés peuvent être échangés avec Unithroid.

AB2: Produit évalué en utilisant Synthroid comme médicament de référence et considéré comme interchangeable avec ce dernier. Les produits génériques LT-4 de Mylan et LT-4 de Sandoz listés peuvent être échangés avec Synthroid.

AB3: Produit évalué en utilisant Levoxyl comme médicament de référence et considéré comme interchangeable avec ce dernier. Les produits génériques LT-4 de Mylan et LT-4 de Sandoz listés peuvent être échangés avec Levoxyl.

Les médicaments avec une évaluation de l'équivalence thérapeutique à 3 lettres équivalentes pourront être interchangeables entre eux sauf mention contraire du prescripteur : « No Substitution », « Brand Name Necessary », « Dispense as Written », etc.

BX: Non interchangeable

Il est précisé qu'en cas d'apparition de symptômes de dérèglement chez le patient, le niveau de TSH peut être vérifié pour, si besoin, déterminer le bon dosage. Les associations

avancent, qu'au vu du risque de dérèglement, cette mesure de TSH doit être faite impérativement dans les 6 semaines suivant le changement. En cas de besoin, la dose sera réadaptée. Les associations remettent en question le postulat selon lequel si les médicaments sont bioéquivalents alors il n'y a aucun changement à prévoir. Elles veulent anticiper la prise en charge du patient en cas de survenue d'effets indésirables dus au changement.

Ces points ont été soulignés dans la revue « Signal » de l'ATA citant « The Medical Letter » : « *Levothyroxine has a narrow therapeutic index. Given the multiple sources of variation in the effects of a dose of the drug, there is no good reason to introduce another one by substituting a generic that could be switched without the prescriber's knowledge from one refill to the next. It would be prudent to re-check TSH concentrations 6–8 weeks after any change in formulation* » (29). Dans cette même revue, il est indiqué les conséquences apparues à la suite du passage à un générique :

- Les patients ne savaient pas que leur médicament avait changé.
- Les médecins ne savaient pas que des médicaments différents pouvaient être dispensés à leurs patients.
- Les pharmaciens n'étaient pas au courant des changements de formulation et donc n'ont pas pu conseiller correctement les patients sur leur traitement.
- Les médecins ont croulé sous les inquiétudes remontées par les patients à propos de la qualité de leur traitement. Particulièrement en 2001, où les patients ont commencé à penser que leur médicament (non encore approuvé par la FDA du fait de la nouvelle réglementation) n'était pas fiable et potentiellement dangereux pour leur santé (23).

Il est intéressant de noter, que malgré le fait qu'en France le nouveau Levothyrox® ne soit pas un générique d'un point de vue réglementaire, le schéma de crise semble identique.

En **Octobre 2007**, à la suite de constatations de dégradation de la lévothyroxine dans les diverses préparations, la FDA décide de resserrer les spécifications de ces produits en passant de 90-110% de pureté à 95-105%. Le but est de permettre de favoriser l'équilibre des patients en diminuant les variations de posologie et réduire un facteur d'écart entre les produits disponibles et les lots d'un même produit (30).

Les guidelines de la FDA abordent un autre point important qui est celui de l'interchangeabilité. En effet, il est spécifié que les études de bioéquivalence chez les volontaires sains permettent de dire qu'un générique peut être utilisé comme substitut pour le médicament de référence. Elles ne permettent en revanche pas de dire que les deux produits sont interchangeables, or cela est parfois mal interprété dans ce sens par les professionnels de santé (31) (32).

La FDA a ensuite réévalué ses critères de bioéquivalence pour les médicaments à base de lévothyroxine au vu de la classification de ces médicaments comme MTE. La FDA a déterminé que l'intervalle de confiance à 90% devrait, comme cela sera fait plus tard en Europe, plutôt être compris entre (33) :

- 90-111% pour l'ASC
- 80-125% pour la C_{max}

En 2014, la FDA a procédé à une réévaluation pour les MTE en incluant les médicaments à base de lévothyroxine (18) (34) (35) ce qui a entraîné un changement dans les recommandations de mises en place des essais de bioéquivalence.

B. France

En **2009**, le premier générique du Levothyrox® est autorisé sur le marché français et la diversification de l'offre semble plutôt bien acceptée si l'on en croit les discussions sur le forum de l'association « Vivre Sans Thyroïde ». Certains patients parlent même spontanément de faire les cobayes en testant le générique et de revenir au Levothyrox® en cas de non-tolérance (36).

En 2010, en raison de l'augmentation de cas de pharmacovigilance de perturbation de l'équilibre endocrinien thyroïdien après une substitution du princeps par son médicament générique, l'AFSSAPS a transmis une « *Lettre aux professionnels de Santé* » expliquant que la lévothyroxine est un produit à marge thérapeutique étroite. Cela se traduit par la nécessité chez certains patients à risque d'établir une surveillance : « *en cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine: spécialité de référence vers spécialité générique, spécialité générique vers spécialité de référence ou spécialité générique vers une autre spécialité générique* » (17).

Le **31 Janvier 2011**, l'AFSSAPS publie sa liste des 77 médicaments sous surveillance incluant le Levothyrox® et ses génériques (37). Cette liste sera modifiée deux mois plus tard en précisant pour les produits à base de lévothyroxine de surveiller : « *l'inefficacité des génériques* » (38).

Le **24 Janvier 2012**, la Commission Nationale de Pharmacovigilance de l'AFSSAPS lors d'une réunion fait état d'une différence de concentration en produit actif, intra et inter-spécialités sur le marché : « *L'analyse des spécifications des produits à base de lévothyroxine (princeps et génériques) confirme qu'il existe une différence de teneur en lévothyroxine entre le princeps et les génériques et qu'il peut exister une différence significative entre les lots à libération et les lots à péremption* » (39). La conséquence est un resserrement des spécifications de la teneur théorique en principe actif qui passe de 90-111% à 95-105% entre différentes spécialités mais aussi pour un même produit entre sa date de libération et de péremption à l'instar de la décision de la FDA en 2007 (30). L'AFSSAPS, conclut même : « *il n'est pas exclu que cela puisse entraîner une réduction de la durée de conservation de ces spécialités* », engendrant ainsi de possibles difficultés de mise en œuvre pour le laboratoire au profit de la sécurité des patients.

Le **21 Février 2012**, dans une missive adressée au laboratoire, l'AFSSAPS enjoint le laboratoire à modifier la formulation du Levothyrox®, pour parer au problème de stabilité.

En **Décembre 2012**, l'ANSM, nouveau nom de l'AFSSAPS, publie un rapport conséquent intitulé : « *Les médicaments génériques : des médicaments à part entière* » (40) reprenant et confirmant les différentes avancées et modifications effectuées sur les médicaments à base de lévothyroxine et leur substitution différente de la plupart des médicaments (non automatique) en officine (41).

En **Novembre 2013**, deux essais de phase I ouverts et randomisés sont lancés en parallèle par Merck pour déterminer pour l'un la sécurité et tolérance du produit et pour l'autre la bioéquivalence avec l'ancienne formulation. D'après le laboratoire, les résultats montrent que la nouvelle formule est sûre, bien tolérée et bioéquivalente par rapport à l'ancienne formulation (42) (43).

Le **27 Février 2017**, le laboratoire Merck communique aux professionnels de santé à travers une « Lettre aux professionnels de santé ». Cette lettre explique le changement, et précise que : « *Les modalités de prise et de suivi sont inchangées hormis pour les patients à risques pour qui un suivi spécifique et un contrôle de l'équilibre thérapeutique est recommandé* » et qu'il est : « *nécessaire d'informer les patients du changement de couleur des boîtes et des blisters de la plupart des dosages et de l'importance de terminer leur stock de l'ancienne formule AVANT de passer à la nouvelle formule, pour ne plus changer ensuite* » (44).

En **Mars 2017**, le laboratoire pharmaceutique Merck titulaire de l'AMM pour le Levothyrox® propose sur le marché la nouvelle formule qui remplacera l'existante.

En **Juin 2017**, une pétition est lancée par des patients sous Levothyrox® chez qui se manifestent de nombreux effets indésirables qui seraient liés à la nouvelle formule. Ces effets secondaires comprennent notamment des fatigues intenses, des crampes musculaires, des maux de tête, des vertiges, des palpitations ou encore des pertes de cheveux (45). La pétition atteindra quasiment 200 000 signatures en Septembre 2017 (46). Elle a pour argument principal la difficulté d'ajustement de la TSH. Il est à noter que lorsque l'on regarde actuellement sur le Web, d'autres pétitions sont encore ouvertes, récoltant aussi quelques centaines de milliers de signatures (45) (48).

L'ANSM mettra en place un numéro vert en **Août 2017**, trop tard au goût de certains et notamment de la présidente de l'association « Vivre sans thyroïde », Beate Bartès, qui reproche un retard dans la communication auprès des malades (49).

Le **6 Septembre 2017**, Agnès Buzin, ministre de la Santé, déclare que ce sont des : « *effets notables, mais qui ne mettent pas en danger la vie des patients* » et que : « *nous avons largement entendu les souffrances des patients* », en insistant sur le fait que la grande majorité des patients n'ont pas d'effets indésirables, et qu'aucun retour en arrière n'est prévu. Elle annonce que ce n'est pas une crise sanitaire mais qu'il faut y voir : « *une crise liée à un défaut d'information et à un défaut d'accompagnement* » (50). Cette conclusion sera reprise fin Octobre 2017 par le député et médecin Jean-Pierre Door à l'issue d'une mission parlementaire : « *Il ne s'agit pas d'une crise sanitaire comme pour le Mediator mais d'une crise médiatique autour de la nouvelle formule du Levothyrox®* » (51).

Le **8 Septembre 2017**, Dominique Martin (Directeur de l'ANSM) déclare que le dossier n'a pas été géré avec légèreté et sans concertation. Il déclare aussi être : « *conscients que certains patients ont des effets secondaires, parfois très gênants, dont nous ne contestons pas la réalité* » (52).

Une semaine plus tard, le **11 Septembre 2017**, la ministre de la Santé annonce 9000 cas d'effets indésirables et déclare à nouveau un problème d'information : « *Il n'y a pas de fraude, il n'y a pas de complot, il n'y a pas d'erreur. Il y a eu un problème d'information des malades, les patients ont été surpris par une formulation qui avait changé et qui pour certains donnait des effets secondaires* ». La ministre explique alors que : « *beaucoup de ces effets secondaires sont liés à des difficultés à redoser correctement le Levothyrox® mais (qu') ils s'estompent quand on arrive à bien doser le traitement* » (53).

Le **12 Septembre 2017**, l'ANSM publie les résultats de contrôle des échantillons de la nouvelle formule du Levothyrox® fournis par le laboratoire concluant que : « *les dosages en substance active des 6 échantillons ont été trouvés conformes aux spécifications établies par le titulaire à péremption (95,0 à 105,0 %). Le test d'uniformité de teneur réalisé a également montré une bonne homogénéité des comprimés dosés unitairement pour chacun des lots* » (54).

Le **14 Septembre 2017**, Dominique Martin, interrogé par Elodie Lepage du magazine l'Obs, reconnaît que : « *l'information n'est pas suffisamment arrivée jusqu'à nos deux cibles, les patients et les professionnels de santé* » (55).

Le **15 Septembre 2017**, face au mécontentement de nombreux patients et des associations de malades, Agnès Buzyn revient sur ses déclarations et annonce un retour de l'ancienne formule. En parallèle, des alternatives médicamenteuses sont mises à disposition et une enquête préliminaire est placée sous la responsabilité du pôle de santé publique du tribunal de grande instance de Marseille.

Le **29 Septembre 2017**, Merck diffuse une lettre accompagnant les boîtes d'ancienne formulation, à destination des patients pour les informer sur le changement, ses conséquences

et la prise en charge. Une démarche peut-être un peu tardive, mais qui était initialement limitée par la défense du contact avec les patients (56).

En **Octobre 2017**, l'Euthyrox® est importé de l'étranger et disponible dans les officines. Il s'agit du strict équivalent de l'ancienne formulation du Levothyrox®, il faut savoir que le nom d'un médicament peut varier pour un même laboratoire en fonction du pays de commercialisation. En revanche, le nombre de boîtes est extrêmement limité, dérisoire face à la demande des patients. La délivrance n'est donc initialement possible que pour les patients sans alternative thérapeutique et les conditions de délivrance sont strictes. **Le 11 du mois**, l'ANSM publie les résultats de son enquête de pharmacovigilance (57) (mise en place depuis le début de commercialisation de la nouvelle formule) déclarant que l'investigation : « *ne met pas en évidence d'effets nouveaux entre LEVOTHYROX® AF [Ancienne Formulation] et NF [Nouvelle Formulation], en termes de nature et de gravité des cas* ». L'enquête statue que les effets indésirables : « *fatigue/ asthénie, céphalées, insomnie, vertiges, myalgies/arthralgies, alopecie [...] ont déjà été rapportés* » et que : « *l'analyse des cas graves (dont les décès) ne permet pas la mise en évidence de nouveaux effets indésirables pour LEVOTHYROX®NF.* » La conclusion de l'ANSM est la suivante : « *Cette enquête confirme la possibilité de survenue de déséquilibre thyroïdien, effet qui peut être attendu quand un patient passe de LEVOTHYROX® AF vers NF. Le profil clinique des EI rapportés avec LEVOTHYROX® NF est semblable à celui de LEVOTHYROX® AF. Cependant, la fréquence de signalement inattendue et surtout la présence de signes cliniques identiques chez les patients, qu'ils soient en hypo-ou hyperthyroïdie confirmée par des valeurs de TSH ou avec des TSH dans les normes attendues, doivent être discutées au sein d'un groupe multidisciplinaire ad hoc.* »

Le **24 Octobre 2017**, le laboratoire Merck est assigné pour défaut d'information par le biais d'une action collective dont la première audience aura lieu le 18 Décembre 2017 (58).

Le **8 novembre 2017**, l'Académie Nationale de Médecine (ANM) communique à son tour sur le changement déclarant :

- Qu'il existe un « *faux problème des excipients* » et que la nouvelle formulation apporte « *des doses strictement identiques du produit actif* » et qu' « *elle doit être maintenue.* »
- Qu' « *un document annexé par le laboratoire aurait pu expliciter la signification de la modification de la coloration des boîtes* »

- Qu'une « *note explicative... [aurait pu être]...associée concomitamment à la délivrance de chaque boîte de la nouvelle formule du Lévothyrox* »
- Que les « *effets dit indésirables sont inattendus par leur nombre [...] et par leur nature* »

Le **14 novembre 2017**, une première décision de justice tombe devant le juge des référés : le laboratoire Merck est condamné (par le tribunal de grande instance de Toulouse) à fournir : « *sans délai, le produit ancienne formule* » du Levothyrox®, « *par le biais des circuits de distribution et de commercialisation* », à 25 patients ayant fait la demande (59).

Le **29 Novembre 2017**, le journal l'Ebdo publie un article (Twitter) : « *Les 13 morts du Levothyrox cachées par les autorités sanitaires* » (60). L'ANSM a rapidement réagi pour préciser qu'aucun lien de causalité n'avait été établi entre les décès et le Levothyrox®. Cette absence de causalité sera confirmée une semaine plus tard par la ministre de la Santé.

Le **14 décembre 2017**, Thierry Hulot (directeur des activités pharmaceutiques de Merck en France) déclare que l'ancienne formule ne sera plus disponible courant 2018 (61). En parallèle, l'État met à disposition des patients six autres médicaments en vue de l'année 2018 :

- Euthyrox® : ancienne formule importée d'Allemagne par Merck.
- Thyrofix® : générique fabriqué par laboratoire Uni-Pharma.
- L-thyroxine Henning® : nouveau médicament fabriqué par le laboratoire Sanofi.
- L-thyroxine® : médicament en goutte du laboratoire Serb.
- TCAPS : comprimé commercialisé par le laboratoire Genevrier.
- Levothyrox® nouvelle formulation.

Le **09 Janvier 2018**, l'ANSM publie une seconde analyse portant sur la recherche d'impuretés élémentaires dans les spécialités comprenant de la lévothyroxine et conclut que : « *de façon globale, les résultats de cet essai limite montrent la présence de rares impuretés élémentaires à l'état de traces (Fe, Sr, Ba, Mn, B, Li, Tl) très largement inférieures aux limites ICHQ3D* » (62) (International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use : Guidelines for Elemental Impurities (63)).

Le **25 Janvier 2018**, l'ANSM publie le second volet de l'enquête de pharmacovigilance qui : *« confirme les constatations de la précédente enquête, à savoir un profil clinique d'effets indésirables rapportés avec LEVOTHYROX® NF semblable à celui de LEVOTHYROX® AF, mais avec une fréquence de signalement totalement inattendue. A partir des observations documentées, elle confirme la survenue possible de déséquilibre thyroïdien quand un patient passe de LEVOTHYROX® AF vers NF. Ces effets étaient attendus mais sans doute insuffisamment connus des professionnels de santé et des patients. Elle confirme également la présence de signes cliniques identiques chez les patients, qu'ils soient en hypo- ou hyperthyroïdie confirmée par des valeurs de TSH ou avec des TSH dans les normes attendues (représentant les 2/3 des patients), sans qu'aucun facteur explicatif ne puisse être avancé »* (64).

Le **16 Février 2018**, l'ANSM publie une troisième analyse spécifique et non conventionnelle concernant la recherche de butylhydroxytoluène (BHT) dans les spécialités Levothyrox® 150 et Euthyrox® 150 µg. Elle conclut à l'absence de BHT dans les deux formulations conformément aux spécifications de l'AMM (65).

Le **02 mars 2018**, l'information judiciaire confiée au tribunal de grande instance de Marseille est ouverte contre X pour tromperie aggravée, blessures involontaires et mise en danger de la vie d'autrui (66).

Le **11 Avril 2018**, l'Association Française des Malades de la Thyroïde (AFMT) publie un communiqué à destination des autres pays européens pour les alerter de la situation en France. Il est notamment rapporté qu'en cas de changement de formulation il existe un danger lorsque sont associés un monopole dans le pays et un manque de communication (67).

Le **2 Mai 2018**, lors du 4^{ème} comité de suivi des patients souffrant de troubles de la thyroïde, l'ANSM présente ses résultats de la première partie de l'étude pharmaco-épidémiologique sur le Levothyrox®. Cette étude vise à évaluer l'impact sur la santé des patients du changement de formulation et ne constate : *« pas d'évolution notable de la dose moyenne »* et une *« augmentation plus nette de la fréquence des dosages de TSH entre les patients passés à la NF en mai-juin (suivis jusqu'en septembre-octobre) vs. en mars-avril 2017 »* (68).

Le **05 Juillet 2018**, l'ANSM publie un rapport d'expertise qualité évaluant la présence de dextrothyroxine (énantiomère toxique de la lévothyroxine) dans les différentes formulations de lévothyroxine disponibles sur le marché. La conclusion est sans appel : « *la pureté énantiomérique de la lévothyroxine a été vérifiée, les teneurs en dextrothyroxine étant très faibles (de l'ordre de 0,1%). Les profils chromatographiques obtenus à partir des 6 spécialités sont parfaitement comparables entre l'Euthyrox® et le Levothyrox® quant aux pics (temps de rétention et surface sous la courbe) dus à la lévothyroxine et dextrothyroxine* » (69).

Le **06 Juillet 2018**, l'ANSM publie le 3^{ème} volet de l'enquête de pharmacovigilance qui : « *confirme les constatations des précédentes enquêtes, à savoir un profil clinique d'effets indésirables rapportés avec LEVOTHYROX® NF semblable à celui de LEVOTHYROX® AF, mais avec une fréquence de signalement totalement inattendue. L'analyse des données ne permet pas d'identifier d'éventuels patients à risque et ne permet pas de proposer d'hypothèse à la survenue de ces effets.* » L'analyse rapporte aussi que : « *les données de pharmacovigilance, [...] ne permettent plus de progresser sur ce dossier et de formuler des hypothèses* » (70).

Le **4 Septembre 2018**, l'ANSM transmet, à la suite de la demande de M. Emmanuel Ludot (avocat de plusieurs patients), une copie de l'AMM du Levothyrox® (71). Selon l'avocat, cette AMM contiendrait des parties censurées, et cela en application de la loi sur le secret des affaires (validée par le conseil constitutionnel en juillet 2018) : lieu de production, fabricant du principe actif (72). L'ANSM a rapidement communiqué pour démentir ces accusations (73).

Le **03 Octobre 2018**, Jean-Christophe Garrigues, un chercheur du Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) affirme avoir trouvé des impuretés dans la nouvelle formule du Levothyrox® qui selon lui auraient dû être analysées par l'ANSM. Il pointe du doigt des variations de ces impuretés entre les premiers lots distribués en mars 2017 et ceux disponibles courant de l'été 2017, soit une « nouvelle-nouvelle formule ». Accusations largement démenties par le laboratoire. Le chercheur met aussi en avant des problèmes d'incompatibilité entre le principe actif et un excipient de la nouvelle formule : le mannitol. L'ANSM va elle aussi remettre en cause ces déclarations : « *Les analyses chromatographiques réalisées pour la recherche de dextrothyroxine, une impureté,*

démontrent la présence de quantités de lévothyroxine comparables entre l'ancienne et la nouvelle formule, qui n'est donc pas sous-dosée. Elles montrent également la présence de dextrothyroxine uniquement à l'état de traces dans la nouvelle comme dans l'ancienne formule, ce qui est tout à fait conforme aux spécifications attendues. » (74) (75). Le CNRS va rapidement se dissocier de ces recherches et empêcher le chercheur de communiquer sur ses résultats car : il n'a « pas respecté la déontologie scientifique indispensable pour valider toute recherche » (76).

Le **05 Novembre 2018**, le tribunal de grande instance de Toulouse ordonne des expertises médicales pour 48 des plaignants. La reconnaissance du préjudice d'anxiété sera déterminée à l'issue de ces investigations. D'autre part, le laboratoire Merck se voit dans l'obligation de fournir l'ancienne formule après le **1^{er} Janvier 2019** (77).

Le **20 décembre 2018**, l'ANSM présente, lors du 5^{ème} comité de suivi des patients souffrant de troubles de la thyroïde, ses résultats de la 2^{ème} partie de l'étude pharmaco-épidémiologique sur le Levothyrox®. Cette étude vise à évaluer l'impact sur la santé des patients du changement de formulation et conclut qu'il n'y a : « pas d'argument en faveur d'un risque augmenté de problèmes de santé graves dans les mois suivant l'initiation du Levothyrox® NF » (pas plus d'hospitalisations, décès ni d'augmentation spécifique des arrêts de travail ou d'utilisation de traitements symptomatiques des troubles rapportés avec la prise de la nouvelle formulation) (78).

Le **04 février 2019**, le parquet de Marseille élargit l'information judiciaire en incluant l'homicide involontaire (79).

Le **05 mars 2019**, le tribunal de grande instance de Lyon estime que le laboratoire Merck n'a pas commis de faute dans l'information due aux patients, ils ne seront pas indemnisés car ils ont été, selon la justice, bien informés (80).

Le **04 Avril 2019**, des chercheurs de l'Université de Toulouse, Concordet *et al*, publient une étude dans laquelle ils réévaluent les données de bioéquivalence fournies par le laboratoire Merck (31). Les chercheurs déclarent que sur les 204 volontaires sains ayant testé le médicament, 60% ont subi des variations en dehors de la norme. Dans cet article, les

auteurs mettent en avant qu'une Analyse Individuelle de la Biodisponibilité (AIB) aurait permis selon eux :

- Une reconsidération possible du développement de la nouvelle formulation au vu de la difficulté d'estimer les niveaux réels d'hormones.
- La prise en compte d'une interaction possible sujet-formulation.
- Une meilleure anticipation des nouveaux titrages pour les patients concernés.

Les chercheurs soulèvent un point important dans leur étude pour justifier l'utilisation de l'AIB au lieu de la Bioéquivalence Moyenne (BE Moyenne) utilisée pour les génériques : le Levothyrox NF n'est pas une nouvelle formulation générique proposée comme alternative possible au Levothyrox® AF pour un nouveau patient. Il s'agit d'une nouvelle formulation destinée à remplacer le Levothyrox® AF. Selon eux, il aurait fallu se poser la question suivante : sachant que l'ancienne formulation est amenée à disparaître, un patient déjà traité avec Levothyrox® AF peut-il être inter-changé de manière sûre et efficace vers la nouvelle formulation ?

Cette étude sera reprise dans « La revue du Praticien » par Catherine Hill et Martin Schlumberger de l'Institut Gustave Roussy qui déclarent que : « *La responsabilité directe du changement de formulation dans la survenue de signes et symptômes indésirables chez certains patients est donc extrêmement probable* » (81).

Le **13 Juin 2019**, l'ANSM livre son rapport final (82) sur le Levothyrox® intitulé : « Conséquences du passage à la nouvelle formule du Lévothyrox en France. Etude de pharmaco-épidémiologie à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) ». Ce document est une étude de cohorte observationnelle longitudinale de type « exposés - non exposés » comparant deux populations : 1 037 553 sujets dans le groupe Ancienne Formule (2016) et 1 037 553 sujets dans le groupe Nouvelle Formule (2017). Les résultats du rapport montrent que suite au passage à la nouvelle formule l'étude : « *ne met pas en évidence d'augmentation de survenue de problèmes de santé graves* », montre « *une nette augmentation des recours aux soins ambulatoires concentrée sur la période d'août à octobre 2017 et une hausse relative de l'utilisation de certains médicaments comme les benzodiazépines* ».

La conclusion générale est la suivante : « *Ces résultats ne fournissent pas d'argument en faveur d'une toxicité propre de la nouvelle formule du Levothyrox®. Ils reflètent plutôt les difficultés rencontrées par certains patients lors du changement de formule, comme cela a été rapporté à travers les notifications au dispositif de pharmacovigilance ou dans l'expression publique des patients portant notamment sur le manque d'information sur le changement de formulation.* »

Le **14 Juin 2019**, Philippe Sopena (médecin généraliste et conseiller médical de l'Association française des malades de la thyroïde) réagit au rapport déclarant que l'ANSM est : « *à la fois juge et partie dans cette affaire* » (83). Le médecin avance certains arguments pour expliquer que les conclusions du rapport vont dans le sens de l'ANSM. Notamment la difficulté de reconnaître ses erreurs et le fait que la population la plus concernée soit des femmes de plus de 60 ans qui ainsi ne sont pas connectées sur internet, moins écoutées et donc peu représentées dans les résultats.

En **Juillet 2019**, les discussions sont encore en cours entre les autorités et les associations de patients (84).

Le **21 Août 2019**, la même équipe de chercheurs de l'Université de Toulouse, Concordet *et al*, publie une étude qui porte encore sur l'essai de bioéquivalence (85). Cette fois-ci, c'est le nombre de patients enrôlés qui est remis en cause. Les auteurs concluent que l'utilisation d'un très grand nombre de patients annule dans le cas des MTE la protection accordée par la réduction de 0.80-1.25 à 0.90-1.11 de l'intervalle d'acceptation *a priori*.

Au moment de la rédaction de cette thèse, la décision pénale du tribunal de Marseille est toujours en attente.

Il est intéressant de noter que le laboratoire Merck a depuis changé sa formule en Belgique en **Juin 2019** et que la communication a été profondément revue. En effet, il est désormais indiqué qu' : « *un suivi étroit est recommandé chez les patients passant à la nouvelle formule d'Euthyrox® comprimés car des déséquilibres thyroïdiens peuvent être déclenchés par le changement de formule en raison de la marge thérapeutique étroite de la lévothyroxine. Ce suivi comprendra une évaluation clinique et biologique afin de confirmer*

que la dose reçue par chaque patient est toujours adaptée » (86). La communication a été faite environ huit mois à l'avance.

C. Nouvelle-Zélande

1) Chronologie

Si la France est le premier pays européen dans lequel le laboratoire Merck a effectué sa modification de formulation, ce n'est pas le premier pays qui fait face à ce type de changement. En effet, une situation très similaire a été vécue en Nouvelle-Zélande, 10 ans auparavant avec un autre laboratoire : GlaxoSmithKline (GSK).

Le **30 Juin 2007**, GSK met sur le marché une nouvelle formulation d'un médicament utilisé pour traiter l'hypothyroïdie : l'Eltroxin® pris par environ 70 000 néo-zélandais. La raison est la même qu'en France : le lactose nuit à la stabilité du principe actif. Le laboratoire a donc émis en 2004 une demande auprès de MedSafe (autorité de santé de la Nouvelle-Zélande) pour changer la formulation sans aucune modification du principe actif (87).

Deux semaines plus tôt, le **14 Juin 2007** le laboratoire envoie une lettre aux professionnels de santé pour les notifier du changement de formulation et en précisant que la surveillance et l'ajustement des niveaux d'hormones thyroïdiennes pourraient être requis. (88). Deux lettres supplémentaires seront envoyées le **29 Juin** pour des précisions de dosages, de packaging (89) dont une très visuelle comportant des images des anciens comprimés face aux nouveaux (90).

En **Octobre 2017**, trois mois après la mise sur le marché, le CARM (Center For Adverse Reactions Monitoring) reçoit le premier rapport d'effet indésirable avec la nouvelle formulation. Il est important de noter qu'avant cette modification l'Eltroxin® n'avait jamais fait l'objet de problème majeur : seulement 14 rapports d'effets indésirables en 30 ans. (91). Cela ne veut pas nécessairement dire qu'il n'y en avait véritablement que 14 mais plutôt que le médicament semblait bien toléré par la population (qui peut se traduire par une absence de besoin de notification) ou alors que la sous-déclaration était majeure. En tout, ce sont plus de 1400 déclarations qui seront rapportées en 18 mois, soit quasiment 2000 fois plus qu'avec l'ancienne formulation.

En **Juin 2008**, le CARM identifie et relaie à Medsafe une augmentation des rapports d'effets indésirables avec la nouvelle formule. En réponse à cela, Medsafe met en place des actions entre Juin et Août 2008 (92):

- Réévaluation de la qualité, sécurité et bioéquivalence de la nouvelle formulation : tous les critères sont respectés.
- Récupération auprès de GSK des informations concernant tous les lots distribués en Nouvelle-Zélande : les résultats respectent les exigences.
- Recherche du profil de sécurité dans d'autres pays ayant déjà reçu la nouvelle formulation : Allemagne, Pays-Bas, Singapour. La plupart présentent une légère augmentation des rapports mais en rien comparable. Cependant, en Australie et au Royaume-Uni, les mêmes effets sont rapportés avec les produits à base de lévothyroxine mais aussi lors des changements de formulation.
- Requête auprès de GSK pour une 3^{ème} communication du changement auprès des professionnels de santé. La population, elle, est informée directement par les journaux nationaux.
- Demande auprès de GSK de la disponibilité de formulations alternatives d'Eltroxin®. Deux seront approuvés par le Ministère de la Santé en Octobre 2008 : Goldshield Levothyroxine® et Synthroid® (Abbott).
- Évaluation indépendante par l'ESR (New Zealand's Crown Research Institute) pour vérifier l'absence de contamination ou de défaut de qualité produit : évaluation qui confirme l'absence de problème.
- Consultation d'endocrinologues pour identifier les causes probables.
- Communication auprès des professionnels de santé concernés via la publication d'articles et de recommandations.

Le **11 Septembre 2008**, le MARC (Medicine Adverse Reactions Committee) se réunit et discute de l'évaluation de la situation (prise en compte du rapport du CARM), des mesures mises en place et décrit (93) :

- Trois catégories d'effets indésirables :
 - o Symptômes d'hypothyroïdie : la plus grande proportion.
 - o Symptômes non thyroïdiens : maux de tête associés à des douleurs oculaires/perturbations visuelles et des manifestations allergiques.
 - o Symptômes d'hyperthyroïdie : plus rares.

- Les patients concernés présentent, pour la grande majorité, des niveaux de TSH dans les limites normales.
- L'absence d'explication médicale, physiologique ou pharmacologique spécifique pour justifier cette augmentation de déclaration d'effets indésirables.
- Suite à la médiatisation en Juin 2008, les rapports sont passés de 40 à 810.
- Une surveillance appropriée de la fonction thyroïdienne et, si nécessaire, une nouvelle titration de la dose permettront de résoudre ces symptômes.
- Nécessité de disposer d'un autre approvisionnement en comprimés de lévothyroxine chez les patients présentant des réactions d'hypersensibilité ou des symptômes non spécifiques à apparition courte pas facilement attribuables à un dysfonctionnement de la thyroïde. Les détails de l'amélioration des défis (disparition de l'effet à l'arrêt du traitement) et de la récurrence de la réinjection dans un petit nombre de ces cas ont ajouté du poids en faveur d'une association de cause à effet avec la nouvelle formulation d'Eltroxin®.
- Avec tout changement de marque de la thyroxine, les patients devront être surveillés et les doses ajustées si nécessaire.
- Le nouveau schéma posologique n'est pas remis en cause.
- Importance de tenir les gens informés des actions en cours et des progrès accomplis.
- Nécessité de continuer à mettre l'accent sur le délai de six semaines entre la surveillance de la dose et les ajustements nécessaires du fait de longue demi-vie de la lévothyroxine.

2) Conséquences

En **Avril 2009**, Medsafe accepte une évaluation extérieure par l'autorité de santé du Royaume-Uni, le MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), qui publie son rapport en octobre 2009 qui statue sur plusieurs points (94) :

- Qualité de la substance active :
 - o Il est peu probable que les EI soient liés à une variabilité dans la qualité.
 - o Les tests de dissolution étaient concluants mais attention cependant à l'apparition d'une variation de biodisponibilité en cas d'augmentation du pH.

- Le changement de procédé de fabrication couplé au changement de formulation pourrait avoir contribué à l'apparition des EI.
- Bien que les limites de contrôle connues pour Eltroxin® aient été appliquées (90-110%), un resserrement à 95-105% en alignement sur les recommandations de la FDA devrait être envisagé.
- Bioéquivalence :
 - Un rationnel existe requérant des données d'absorption alimentaire (variation de biodisponibilité avec le pH), et une étude sur des sujets non à jeun (plus sensibles pour détecter les variations).
 - L'utilisation de la Formulation Européenne de l'Eltroxin comme comparateur n'est pas suffisamment justifiable, une comparaison directe entre les deux produits aurait dû être effectuée.
 - Globalement l'évaluation du rapport Bénéfice/Risque a été suffisante bien que certains aspects auraient pu être gérés différemment.
 - Les paramètres pharmacocinétiques de T4 devraient être incorporés en tant que covariantes en accord avec la publication Walter-Sack *et al.* (95) permettant selon les auteurs une diminution de la dépendance de T4 avec l'âge, la saison, le volume de la thyroïde et permettant aussi une diminution de la variabilité résiduelle.
- Pharmacovigilance :
 - Les lettres aux professionnels de Santé, qui représentent la première possibilité de minimisation du risque, auraient pu être renforcées et le message clé concernant la surveillance et redosage de la TSH aurait pu être mis plus en avant.
 - Au vu des changements (excipients, taille et couleur de comprimés) des communications supplémentaires auraient été nécessaires : utilisation du site web Medsafe, réunions avec les groupes représentant les médecins, les patients pour répondre aux interrogations.
 - La nécessité d'établir un Plan de Gestion de Risque avant la mise en place du changement (PGR).
 - Explications potentielles de l'augmentation de notification d'EI :
 - De nombreux professionnels de santé disent ne pas avoir reçu les communications.

- Des erreurs de dosage au vu des changements de couleurs, formes.
 - L'impact de la « tick box » mise en place difficilement évaluable sans l'analyse de l'origine des cas. Cette « tick box » correspondait à un formulaire « oui-non » disponible en ligne pour les patients contenant une liste d'effets indésirables possibles avec Eltroxin®.
 - Une mauvaise compréhension du fait que la nouvelle formulation n'était pas un générique ce qui peut engendrer une perception négative.
 - La nécessité de l'assurance d'un système de détection de signal en temps réel et de moyens d'évaluation/gestion des signaux ré-évaluables en fonction de l'importance/potentiel impact sur la population générale.
- Management du risque :
- Une communication pro-active, efficace est nécessaire. Il est important d'évaluer pourquoi certains professionnels de santé n'ont pas reçu les communications.
 - Étant donné l'importance de l'influence des médias sur l'opinion publique, l'apparition régulière d'un membre de l'autorité de santé détaillant le plan d'action pour gérer la situation aurait pu aider à maintenir la confiance des patients.
 - Une réévaluation des médicaments sujets aux Plan de Gestion de Risque pourrait être envisagée au vu des potentiels risques d'un changement de formulation sur un médicament à faible marge thérapeutique.

3) Conclusion

Ce qui est frappant avec l'exemple de la Nouvelle-Zélande, c'est sa grande similarité avec ce qu'il s'est passé en France : les moyens de communications utilisés par le laboratoire, les critiques faites sur la qualité du produit, les EI déclarés, l'absence d'explication, *etc.* Cet exemple illustre bien les risques lors d'un changement de formulation, notamment en cas d'absence d'alternative thérapeutique. Il n'est pas possible de savoir comment chaque patient

va réagir, et donc il faut anticiper certains risques. Ce point est souligné dans le rapport du MARC, dans lequel il est bien écrit la nécessité pour les patients traités d'avoir accès à un autre approvisionnement, notamment en cas d'hypersensibilité au produit. Cela leur permet de changer de traitement selon leur convenance pour choisir un traitement mieux adapté et donc permettre une identification d'EI (96). Le fait que Medsafe ait aussi accepté une évaluation extérieure par le MHRA a permis d'en tirer des leçons très constructives, car l'analyse est ainsi bien plus critique. C'est quelque chose qui n'a pas été fait en France.

En Nouvelle-Zélande, il semble que l'association de plusieurs facteurs a entraîné une augmentation de la notification d'EI au moment du changement. Il y a eu tout d'abord un manque de communication en amont, le manque d'assurance que l'information avait été relayée aux patients, le changement en lui-même, *etc.* Une grosse couverture médiatique a permis de faire remonter l'information, mais aussi de la noyer sous de multiples informations plus ou moins vérifiées entraînant une défiance accrue de la population. Selon certains auteurs, la médiatisation pourrait aussi avoir permis aux personnes ne connaissant pas le système de pharmacovigilance de remonter elles-mêmes leur problème (97) (98). Selon Faasse *et al.* certaines régions ne cumulant que 22% de la population mais marquées par beaucoup d'information médiatique ont rapporté 50% des EI, alors que seulement 16% des EI ont été rapportés depuis la région d'Auckland qui cumule un tiers de la population générale (91). Les mêmes auteurs avancent que les patients souffrant d'hypothyroïdie, même ceux qui prennent un traitement de substitution, sont connus pour avoir plus de stress et de symptômes qu'une personne en bonne santé. Ces patients pourraient, selon ces auteurs, donc avoir suspecté le produit d'être responsable de l'apparition d'EI, plus qu'un dérèglement de TSH.

Comme en France, cet aspect multifactoriel entraîne la difficulté de trouver une origine exacte aux problèmes des patients. Pour parer à cela, l'importance de la communication est mise en avant, afin non pas d'éviter les dérèglements pour lesquels la cause est inconnue, mais afin d'éviter l'incompréhension des patients et des professionnels de santé. Cette situation a mis en avant l'intérêt et l'importance d'un porte-parole désigné par les autorités pour appuyer sur cette communication transparente et échanger les informations avec les patients. Il doit être expert du domaine, et permettre aux patients d'avoir confiance. En effet, s'il n'est pas choisi au préalable, il finira par émerger en dehors du cercle de l'autorité avec le risque qu'il ait un discours en contradiction avec cette dernière et donc le risque de diminuer fortement la crédibilité. Alan Campbell, pharmacien en Nouvelle-Zélande,

a eu un impact non négligeable dans la remontée des EI, dans les problèmes que les patients éprouvaient avec l'Eltroxin® (91).

L'exemple de la Nouvelle-Zélande permet de mettre en avant qu'une communication, précise, en amont et pendant la transition, est primordiale afin de répondre aux questionnements des patients. Cette communication ne sert pas à nier le ressenti des patients, elle ne sert pas à ignorer un quelconque problème et elle n'exempt pas de rechercher les causes de ce problème. Cette communication sert à informer et guider les patients et professionnels de santé dans leur démarche.

D. Danemark

1) Chronologie

En **2006**, le laboratoire GSK notifie l'Agence Danoise des Médicaments d'une modification de la composition de l'unique produit à base de lévothyroxine commercialisé sur le territoire danois : l'Eltroxin®. Ce médicament concerne environ 100 000 danois.

En **fin 2008**, la nouvelle formulation d'Eltroxin® remplace l'ancienne, le laboratoire n'informe ni les médecins ni les pharmaciens ni les patients. Seule la boîte contient la mention suivante : « *nouvelle tablette - même effet* ». De plus, le comprimé n'est plus sécable (99). Si les rapports d'effets indésirables sont d'abord peu nombreux, la médiatisation de l'affaire en **Mai 2009** va augmenter drastiquement la notification (Figure 4) (100).

	Reports	Adverse reactions
October 2008	1	1
November 2008	1	1
December 2008	1	3
January 2009	1	4
February 2009	0	0
March 2009	10	58
April 2009	14	79
May 2009	92	510
June 2009	135	746
July 2009	99	511
August 2009	175	960
September 2009	137	734
Total	666	3607

Figure 4: Evolution du nombre de déclarations concernant Eltroxin entre Octobre 2008 et Septembre 2009 (101)

Les effets indésirables sont rapportés à 80% par les patients, et sont des symptômes indiquant un sur/sous-dosage (102) : insomnies, maux de tête, vertiges, nausées, perturbation de l'attention, prise de poids, troubles de la mémoire, douleurs articulaires, douleurs musculaires, chutes de cheveux. Ces effets sont expliqués par l'agence Danoise comme liés à une variation de la biodisponibilité chez certains individus. En **Juin 2010**, on comptera un total de 1125 rapports.

Le **28 décembre 2009**, après des demandes des patients et des professionnels de santé, une alternative arrive sur le marché : l'Euthyrox® du laboratoire Merck Serrono. Auparavant, les patients se fournissaient sur internet (65) ou via des demandes exceptionnelles d'importations, d'usage compassionnel.

2) Conséquences

Le changement de formulation a conduit à une augmentation d'EI ressentis par les patients et une augmentation de la notification d'autant plus après la médiatisation de l'affaire. Cela a aussi entraîné la fin du monopole pharmaceutique de GSK sur le territoire danois (103).

Les communications de l'Agence Danoise des Médicaments ont été un peu tardives, post-médiatisation, établissant le besoin d'une surveillance de la TSH chez tous les patients et particulièrement ceux éprouvant des EI. La communication a aussi été effectuée aussi à travers des groupes Facebook pour entreprendre plus facilement le dialogue (101).

L'agence danoise a aussi effectué une analyse de la qualité des comprimés de 50 et 100 µg qui n'a montré aucune anomalie (104).

3) Conclusion

Une fois encore, le manque, ou plutôt dans ce cas l'absence, de communication en amont a conduit à une perte de contrôle de la situation. La médiatisation a obligé le gouvernement à réagir, prendre des mesures face au désarroi de la population.

E. Israël

En Israël, l'Eltroxin® (du laboratoire GSK puis transférée à Perrigo Company) est pris par environ 200 000 personnes et va aussi subir une variation de composition (105).

1) Chronologie

En **2001**, GSK décide de changer la composition pour une meilleure stabilité, seuls les excipients sont susceptibles de changer.

En **2008**, GSK dépose une demande pour enregistrer la nouvelle formulation en Israël, sans préciser aux autorités le déroulement de ce changement dans les autres pays. En 2009, la fabrication est délocalisée en Allemagne chez Aspen Corporation et l'entreprise Perrigo devient le propriétaire du produit en Israël.

En **Février 2011**, la formulation change avec deux particularités : ni les professionnels de santé ni les patients n'ont été prévenus et il n'y a aucun signe distinctif sur la boîte. Deux mois après, le premier rapport d'EI remonte, suivi rapidement par d'autres (100 en Juillet), décrivant des symptômes d'hypo, d'hyperthyroïdie et de réactions allergiques.

Le **09 Octobre 2011**, l'État décide de communiquer sur le problème, entraînant une augmentation des rapports (450 fin Octobre, 780 fin novembre) (106). Cette communication est suivie d'une directive interdisant le changement de médicament sans la consultation d'un médecin, et précisant que des analyses sanguines doivent être faites entre un et six mois après le changement. En parallèle, l'État autorise l'importation exceptionnelle de deux autres médicaments comme substituts (Eutirox® du laboratoire Merck Serono et Synthroid® du laboratoire Abbott).

2) Conséquences

A propos de cette situation le Dr Nicky Lieberman, directeur du département de médecine de l'organisation de santé Clalit a déclaré que : *« Si le remplacement d'Eltroxin avait été correctement géré depuis le début il n'y aurait eu aucun problème, et il n'y en aurait pas eu non plus si cela s'était produit dans un pays où la panique ne fait pas les gros titres. En Israël, l'hystérie reliée aux problèmes de santé est extrême, j'ai donc décidé à l'avance d'importer de grande quantité de médicaments alternatifs suffisante pour de nombreux patients, car la panique peut être prévue »* (105). En précisant, que ces médicaments ne seraient nécessaires que pour un faible nombre de patients principalement des nourrissons et ceux présentant des effets indésirables.

A la suite de ces événements, une évaluation du système de pharmacovigilance israélien a été faite par un comité désigné par le Directeur Général du Ministère qui a conduit à une réévaluation en profondeur (107).

Plus tardivement, le recours collectif a été accepté en 2015 à l'encontre du fabricant Perrigo Israel Agency qui a opté pour un arrangement en 2017: un paiement de 12,14 millions de dollars pour avoir causé des dépressions et chutes de cheveux chez les patients (108). La décision finale du procès n'a pas encore été prononcée.

3) Conclusion

En Israël, il est évident que la situation a été très mal gérée, car au-delà du risque représenté par le changement, littéralement aucune communication n'a été faite envers les professionnels de santé, les patients ni même le gouvernement. En effet, même le laboratoire a d'abord nié qu'il y avait eu un changement significatif de composition du médicament, incluant les principes actifs (109). Le rapport final édité sur la situation rapporte clairement un lien entre l'augmentation d'effets indésirables et le changement de formulation, ainsi que, comme cela a été fait en France, une contribution probable de la médiatisation à l'augmentation de déclaration (110).

Cette crise a entraîné la création d'un véritable réseau de pharmacovigilance qui n'existait pas avant en Israël.

F. Royaume-Uni

1) Chronologie

Le **16 Février 2012**, à la suite d'une évaluation de la CHM (Commission on Human Medicines), le MHRA annonce la suspension de l'AMM de la lévothyroxine 100 µg du laboratoire Teva. Cette décision est prise en raison d'une suspicion de non-bioéquivalence ou de perte d'efficacité chez certains patients lors du passage au produit Teva par rapport à d'autres médicaments à base de lévothyroxine disponible sur le territoire (111). Le médicament ne serait pas interchangeable. Par mesure de précaution pendant l'enquête, le produit est cessé d'être fabriqué.

Dans le rapport, le MHRA précise bien que ces rapports et la suspension concernent et n'impacteront le traitement que d'une minorité de patients incluant : les femmes enceintes, les patients ayant une maladie cardiaque et les patients traités pour un cancer de la thyroïde. Mais pour lesquels les conséquences d'un dérèglement peuvent être graves (112) :

- Risque de récurrence de cancer.
- Impact sur le développement et la survie du fœtus.
- Risque d'hypertension et de pré-éclampsie chez la femme enceinte.

2) Conséquences

Cette situation a engendré des modifications dans l'évaluation des produits à base de lévothyroxine (113) :

- Introduction dans les standards de la pharmacopée d'un test de dissolution adapté et de limites appropriées.
- La recommandation de l'introduction d'une monographie standard pour les solutions orales à la Pharmacopée Britannique.
- Le procédé de fabrication doit être considéré comme non-standard malgré l'usage de technologies classiques de mélange, granulation et compression. Ainsi, toute modification d'échelle (même si inférieure à un facteur 10) ou technologie de ce procédé devra être supportée par des données de validation et de stabilité (incluant un profil de dissolution) adéquates.
- Étant donné que des modifications mineures de formulation et de fabrication peuvent avoir des conséquences majeures sur la sécurité et l'efficacité, elles devront être soumises via une variation de type IB ou II plutôt que IA comme défini par l'annexe II de la réglementation des variations (Commission Regulation (EC) 1234/2008).
- Au vu des propriétés atypiques de la lévothyroxine sodique en solution, ajouté à sa vitesse extrêmement lente de dissolution intrinsèque, l'acceptation pour un dossier simplifié d'une bioéquivalence avec le produit de référence basée sur le Système de Classification Biopharmaceutique (BCS) n'est pas appropriée.
- Tout changement majeur dans la formulation ou la fabrication doit être supporté par des études de bioéquivalence.
- La lévothyroxine devrait être prescrite et dispensée en quantité couvrant trois mois de traitement de manière à résoudre les problèmes d'approvisionnement continu et faciliter le confort des patients.
- Considérant la difficulté d'établir la bioéquivalence pour les substances endogènes, la CHM considère que les études de bioéquivalence conformes aux lignes directrices de la FDA fournissent des données suffisantes pour rassurer sur la bioéquivalence.

Pour rassurer et expliquer clairement la situation, le MHRA a rapidement communiqué avec les professionnels de santé et les patients via les « Dear Healthcare Professional Communication », une fiche de questions-réponses (114) et via les médias britanniques.

En **Février 2016**, la CHM annonce le retour sur le marché du produit Teva qui présente un profil de tolérance et d'efficacité suffisant avec une nouveauté : il est adapté pour les patients présentant une intolérance au lactose ou au galactose (115).

3) Conclusion

Ce qu'il y a d'intéressant dans la situation au Royaume-Uni c'est sa similarité avec la France dans le déroulement initial. À l'origine, c'est un petit nombre de signalements dus à des problèmes d'efficacité qui a conduit à une recherche de cause par les autorités. Les patients concernés, par les problèmes et/ou les solutions apportés, étaient sensiblement les mêmes : les patients dits à risque. Très sensible aux variations de TSH, un impact biologique voire clinique était très probable chez cette population, à la différence du reste des patients très peu probablement impactés.

Même si la situation était légèrement différente qu'en France (absence de bioéquivalence initiale *versus* perte d'efficacité au long cours) on peut dire que la finalité était la même : un impact réel sur l'équilibre thyroïdien d'une partie des patients. La différence majeure, a été dans la gestion de cette situation. Au Royaume-Uni, les autorités ont décidé que l'impact sur ces patients à risque était grand (assez pour demander une suspension d'AMM) au vu des conséquences cliniques possibles. En France, si la volonté d'amélioration était la même, il a été fait le choix de ne pas inquiéter la population, de continuer de fournir un produit instable, de changer le produit d'un patient du jour au lendemain et il est difficile de trouver une évaluation de l'impact prévu du changement dans les rapports.

G. Belgique

1) Chronologie

En Belgique, un changement de formulation conséquent a eu lieu, peu de temps avant celui en France, notamment pour améliorer l'absorption du produit. Au **1^{er} janvier 2015**, Takeda commercialisait une nouvelle version de la L-Thyroxine Christaens® cela concerne 500 000 patients (116).

Cette mise à jour a été autorisée à la condition qu'un plan de minimisation des risques soit fourni aux autorités et appliqué. La délivrance d'une information claire et précise en faisait partie. Le laboratoire, les autorités et les médias ont donc explicitement communiqué sur l'impact attendu.

Sur le site de la Radio-Télévision Belge Francophone (RTBF) on pouvait donc lire : « *Les pharmaciens et les médecins ont été prévenus. Pour les spécialistes, l'amélioration du médicament est une bonne chose, mais elle ne va pas sans conséquences pour les patients. "Le pharmacien va déjà expliquer qu'il y a eu une modification et qu'ils doivent adapter leurs doses en fonctions de symptômes qu'ils pourraient avoir", explique Jean-Claude Daubresse, endocrinologue diabétologue à l'Hôpital Marie-Curie. "Les symptômes peuvent être des palpitations, une hypernervosité, parce qu'ils pourraient être en hyperthyroïdie. La firme a expérimenté cela, mais ce sont des cas très rares. Par contre il faudra souvent réduire la dose" » (116).*

Cette communication s'est faite à partir de **Novembre 2014** auprès de tous les acteurs, relayée sur le site de Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) (117) :

- Médecins.
- Pharmaciens officinaux et hospitaliers.
- Patients : à l'aide d'une carte insérée dans chaque boîte détaillant les risques (Figure 5) et la mention : « *nouvelle formulation* » sur la boîte.

L-Thyroxine Christiaens® (lévothyroxine sodique)

Depuis le 1^{er} janvier 2015, L-Thyroxine Christiaens®, Nouvelle formule.

Votre pharmacien vous a délivré votre traitement de L-Thyroxine Christiaens®.

La mention '**Nouvelle formule**' est indiquée sur la boîte.

En effet, depuis le 1^{er} janvier 2015, la formule L-Thyroxine Christiaens® a changé.

Ceci implique qu'il sera peut-être nécessaire d'adapter la posologie de votre traitement.

C'est pourquoi nous vous conseillons de contacter votre médecin.



Figure 5: Carte d'avertissement destinée aux patients belges (118)

La directrice des affaires médicales de Takeda Belgique, Catherine Smet, avait même à l'époque directement répondu à Mme Bartes, Présidente de l'association française « Vivre sans Thyroïde », engageant ainsi une action supplémentaire dans le contact direct avec les patients (119).

2) Conséquences

Le laboratoire a effectué une analyse de bioéquivalence en ouvert randomisée et croisée sur des volontaires sains. La méthode est la suivante: 600 µg (3x 200 µg) de lévothyroxine le matin à jeun en une prise unique avec une formulation, 35j sans prise pour éliminer toute trace du produit dans l'organisme et la même chose avec l'autre formulation (120).

Cette étude a démontré une exposition de 31% plus importante avec la nouvelle formule : le laboratoire s'attendait donc à des variations significatives de l'efficacité du

produit. Les patients déjà sous contrôle avec l'ancienne formulation avaient donc de fortes chances de se retrouver désormais déséquilibrés.

Pour investiguer l'impact clinique de cette variation de biodisponibilité, le laboratoire a entrepris une étude prospective chez 84 patients ayant subi précédemment une thyroïdectomie (totale ou quasi totale). Ces patients qui ont des taux d'hormones thyroïdiennes sanguines à 0 ou proches de 0, sont dépendants d'un apport exogène. Ainsi, toute variation dans la quantité apportée, délivrée ou l'efficacité du produit sera directement visible dans les taux sanguins.

Le résultat de l'étude confirme l'impact de l'augmentation de la biodisponibilité : après 8 semaines de traitement 2 patients sur 3 nécessitent une diminution de la posologie.

En résumé, des variations ont été constatées avant la mise sur le marché, elles ont été confirmées chez les patients les plus sensibles puis communiquées avec des consignes claires de suivi. Ainsi, on aurait pu reprocher le changement de posologie ou le coût pour le système de santé belge, mais pas la démarche d'amélioration pour le patient. Le message de Takeda pourrait se résumer ainsi : nous avons changé le produit pour le rendre plus performant, cela va entraîner des changements et notamment auprès des patients sensibles, soyez très vigilants.

3) Conclusion

La démarche belge a été reprise dans les médias, comme l'exemple que la France aurait dû suivre car le changement n'aurait posé aucune difficulté chez eux (121). Effectivement, la modification de formulation n'a pas eu l'effet d'une bombe dans les médias, ni n'a entraîné de mobilisation des patients.

Si en surface cela a semblé facile, lorsque l'on creuse un peu plus profondément, on s'aperçoit que le changement n'a pas été simple pour tous les patients même s'ils ne l'ont pas forcément dit. En effet, selon les médias, l'AFMPS n'a reçu que 37 notifications d'effets indésirables en 2015 concernant la nouvelle formule, on pourrait donc être amené à penser qu'il n'y a pas eu de soucis (122). Cela peut être dû à plusieurs éléments.

Premièrement, il n'y a pas d'association de patients pour la thyroïde comme en France, difficile donc de se mobiliser de la même manière. Béate Bartes disait en 2015 : « *C'est vraiment dommage qu'il n'existe pas d'association de patients en Belgique, ce serait vraiment nécessaire de créer au moins un "groupe" pour défendre les intérêts des patients, lancer des actions, attirer l'attention du grand public sur ce genre de problème !* » (123).

Deuxièmement, le fait de prévenir les patients et les professionnels de santé est à double tranchant, car si cela permet d'éviter l'effet de surprise, cela peut provoquer une perte significative de notifications via une « banalisation ». En effet, on constate en pharmacovigilance que lorsque l'effet est connu il peut être moins notifié car il y a une perte d'intérêt.

Et enfin en Belgique, comme dans beaucoup de pays (124), on constate de manière générale une sous-notification des effets indésirables. En effet, en 2017 l'AFMPS publiait un rapport expliquant une hausse de 37% par rapport à 2016 qui était positive mais loin d'être suffisante et qui concernait principalement les patients. Dans cette analyse en 2017, 879 notifications sur l'année, cela représentait deux à trois notifications par jour, cela semble bien peu (125). Lorsque l'on regarde sur le forum de l'association Française « Vivre sans Thyroïde », on constate en 2015 que de multiples patients belges font mention de nombreux effets indésirables : énervement intense, stress, agressivité, extrême fatigue et vertiges. Au-delà de cela, on peut lire des témoignages expliquant la difficulté de la recherche d'équilibre pour certains et donc les difficultés supplémentaires engendrées par la modification du produit.

H. Suisse

1) Chronologie

En Suisse, le Levothyrox® nouvelle formulation, appelé Euthyrox®, a fait son apparition à partir d'**Avril 2018**.

2) Conséquences

Pendant la crise en France, et avant l'introduction de la nouvelle formulation en Suisse, les autorités de santé helvètes ont communiqué aux patients et aux professionnels de santé de façon à éviter le même scénario (126).

Le Professeur Jacques Philippe, responsable de l'unité d'Endocrinologie des Hôpitaux universitaires de Genève, déclare en août 2017 que la problématique en France est due à : « 3 facteurs: une mauvaise communication, une anxiété de la part des malades et éventuellement un réel changement d'efficacité sur certains » (127).

La Suisse aborde donc la situation avec pragmatisme en prenant en compte les points ayant causé problèmes en France. Ils incluent surtout la possibilité d'un changement d'efficacité (en raison de la sensibilité individuelle) pouvant être lié aux excipients, au coefficient de variabilité, *etc.* (128)

3) Conclusion

En résumé, on retrouve en Suisse une meilleure communication, une médiatisation contrôlée, et surtout des alternatives thérapeutiques (129). C'est la différence majeure avec la France, en Suisse il existe 4 médicaments sur le marché : Euthyrox®, Eltroxine®, Tirosint® et Novothyral® (130). Le scandale est donc de fait limité car les patients ne sont pas tous concernés et des solutions de repli existent.

C'est ce point majeur qui a fait défaut en France ; en temps normal, le patient a le choix : entre le princeps et un ou plusieurs génériques, son médecin peut lui proposer des alternatives en cas de mauvaise tolérance. Pour le Levothyrox®, c'est un monopole, le changement a été imposé en bénéficiant d'un dossier allégé comme s'il s'agissait d'un générique qui vient concurrencer le princeps. La différence est que lorsqu'un générique arrive sur le marché, il ne remplace généralement pas le princeps.

I. Conclusion sur les différents scénarios

Les années passent, le changement de formulation s'effectue de pays en pays, et l'histoire se répète suivant un schéma souvent très similaire : une modification sur un produit sensible, pas/peu de communication, un effet dans la population d'abord faible et négligé par les autorités, une attention médiatique importante, des actions prises *a posteriori* et des conséquences en termes de santé et de coût. Ce qui est aussi récurrent c'est le mal-être ressenti par les patients, réel et souvent négligé voire ignoré.

Les recommandations de la Thyroid Federation International (TFI) qui restent quasiment inchangées entre 2013 (131) et 2017 (132) vont dans ce sens, le patient avant tout :

- Quelques microgrammes peuvent impacter significativement la qualité de vie des patients qui mettent parfois plusieurs mois avant de se rééquilibrer.
- Les patients devraient avoir la possibilité de rester sur leur produit habituel.
- Les changements de formulation ont ensuite un coût pour le système de santé car il faut suivre et rééquilibrer les patients.

La liste des pays impactés est encore longue (Allemagne, Pays-Bas, Singapour, Australie..), et le changement s'est déroulé plus ou moins bien selon les approches choisies par les personnes en charge. Au Royaume-Uni, la situation est très ressemblante à la France, car dans les deux cas, la détection d'un faible signal³ qui ne concerne qu'une minorité de la population a entraîné une action correctrice majeure. Une suspension d'AMM est une mesure extrême et va entraîner une véritable réévaluation, cela implique forcément une communication. En effet, impossible de cesser d'approvisionner les pharmacies et les patients sans les mettre au courant. À l'instar de la suspension, la modification de formulation sur un produit comme le Levothyrox® est aussi une mesure extrême car cela impacte tous les patients mais dans les faits, elle ne semble pas avoir été considérée en tant que telle.

Tous ces exemples permettent d'établir, lors d'un changement de formulation de lévothyroxine, une liste des risques attendus, des conséquences très probables, des moyens à mettre en place, des mesures à éviter, tels que :

- L'obligation d'avoir une alternative thérapeutique en cas de non tolérance du nouveau produit.
- L'obligation d'une communication claire, précise, en amont et pendant le changement.
- S'attendre à des conséquences pour les patients mais ne pas les négliger parce qu'elles sont, de fait, attendues.
- L'importance d'un porte-parole du gouvernement, désigné avant le changement, pour répondre aux questionnements.
- L'obligation de transparence.
- L'importance de la réactivité et d'avoir un esprit critique en cas de problème.

³ La notion de signal est explicitée dans la section VI-A

- Etc.

En France, le changement de formulation du Levothyrox® a suivi le même schéma que dans les autres pays et beaucoup d'erreurs ont été réitérées. L'ampleur des conséquences a notamment soulevé une question récurrente : celle de la bioéquivalence des MTE.

III- Bioéquivalence et biodisponibilité : deux concepts clés

Le cas des médicaments contenant de la lévothyroxine est un sujet épineux qui fait depuis longtemps l'objet d'une surveillance particulière en raison de son statut.

La bioéquivalence, c'est une comparaison entre la biodisponibilité de deux produits. Il est essentiel de comprendre ce paramètre afin de bien saisir la notion de générique, les nombreux débats/difficultés autour du Levothyrox® et des MTE.

A. Définition réglementaire de la bioéquivalence

L'EMA donne une définition plus réglementaire que médicale (133) de la bioéquivalence : « *Two medicinal products containing the same active substance are considered bioequivalent if they are pharmaceutically equivalent or pharmaceutical alternatives and their bioavailabilities (rate and extent) after administration in the same molar dose lie within acceptable predefined limits* » (14).

La FDA donne la définition suivante de la bioéquivalence : « *Bioequivalence means the absence of a significant difference in the rate and extent to which the active ingredient or active moiety in pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives become available at the site of drug action when administered at the same molar dose under similar conditions in an appropriately designed study* » (134). La définition est légèrement plus biologique que celle de l'EMA mais la guideline ne parle pas non plus de substitution.

La réglementation française stipule que : « *les critères exigés pour la démonstration de la bioéquivalence, que ce soit d'un point de vue pharmacocinétique, analytique ou statistique, sont définis dans les lignes directrices de l'EMA.* » (40). Cela revient donc à dire que la réglementation française suit la réglementation européenne.

B. Biodisponibilité

La biodisponibilité d'un médicament se définit comme la fraction de la dose administrée qui atteint la circulation sanguine générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint (135). Elle va être influencée par de nombreux paramètres tels que l'absorption digestive du médicament, l'effet de premier passage hépatique, les interactions médicamenteuses, *etc.* Pour rappel, cet effet de premier passage hépatique se produit lors d'une prise orale : le principe actif (PA) va être absorbé puis transporté par la veine porte directement au foie qui va procéder à une métabolisation du médicament ce qui diminue ainsi la quantité disponible dans le sang.

La biodisponibilité s'exprime sur un graphique sous la forme d'une courbe avec le temps en abscisse et la dose en ordonnée. Cela permet de visualiser comment se comporte le médicament pour atteindre le sang. Un médicament qui sera administré par voie Intra-Veineuse (IV) aura une biodisponibilité de 100% car la totalité du médicament atteint immédiatement la circulation sanguine (Figure 6).

La biodisponibilité s'exprime habituellement en pourcentage car c'est toujours une comparaison (avec elle-même dans le cas de l'IV). En effet, si on ne connaît pas les caractéristiques maximales du produit on ne peut pas interpréter le graphique. Ici, l'IV sert de référentiel sinon ce serait comme dire : « il court le 100m en 10 secondes » si on n'a pas de valeur comparaison on ne peut en déduire s'il court vite ou lentement, cela reste une donnée brute.

En pratique il existe deux types de biodisponibilité :

- Absolue : comparaison entre la voie orale et IV pour le même médicament. Cela permet de voir l'influence de l'absorption et de l'effet de premier passage hépatique.
- Relative : comparaison via la même voie d'administration entre un médicament référent et son comparateur.

La formule mathématique est la suivante :

$$F (\%) = \frac{DOSE\ reference \times ASC\ comparateur}{DOSE\ comparateur \times ASC\ reference} \times 100. \text{ Où } ASC \text{ signifie : Aire Sous la}$$

Courbe.

Dans cette formule, il suffit de remplacer « la forme de référence » par l'IV ou une autre voie pour avoir respectivement la biodisponibilité absolue et relative.

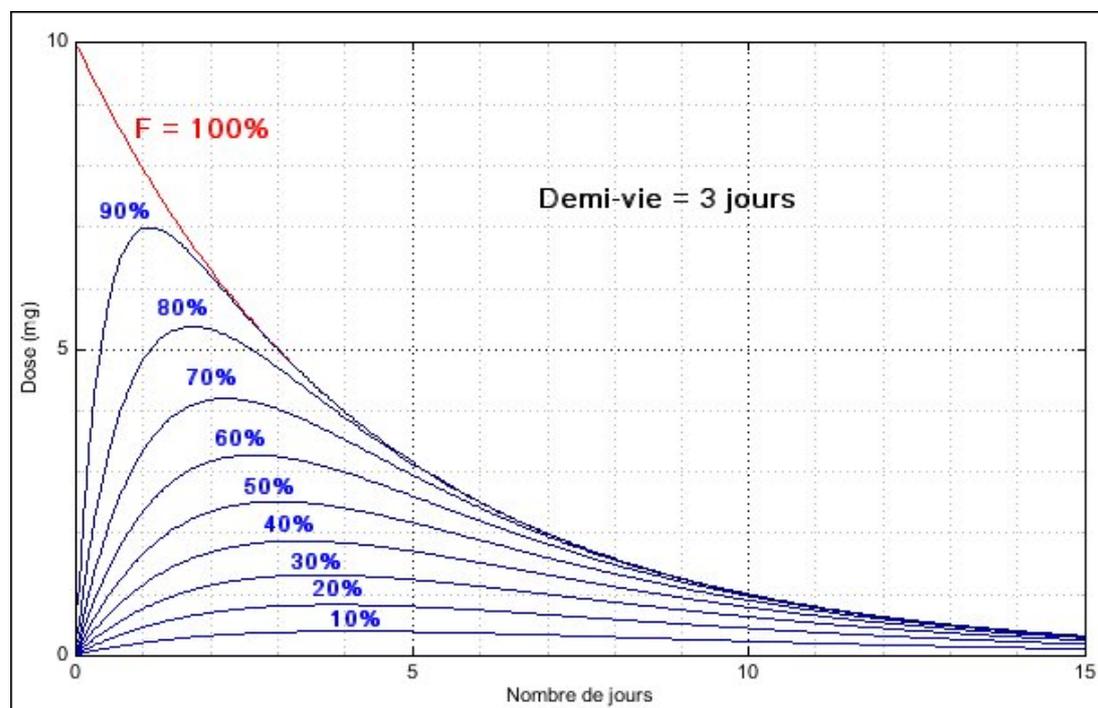


Figure 6: Evolution de la dose en fonction de la biodisponibilité (136)

C. Bioéquivalence : une comparaison de deux biodisponibilités

Cette biodisponibilité relative nous amène à la notion de bioéquivalence. En effet, on compare deux formes et cela nous donne un pourcentage : plus il est proche de 100% plus les deux formulations ont un profil/comportement proche qui permet de définir la bioéquivalence et les médicaments génériques.

Pour de nombreux paramètres biologiques, il existe une normalité qui regroupe la majorité des valeurs moyennes dans la population. Très souvent, elle est donnée dans un intervalle dans lequel on considère que cette valeur reste normale. Par exemple, pour la TSH ultrasensible, la concentration sanguine dite normale est comprise entre 0,4 à 4 mUI/L avec de légères variations en fonction des laboratoires d'analyses.

Il a donc fallu pour la bioéquivalence déterminer les bornes de normalité qui peuvent être mal interprétées. Il est courant d'entendre que les génériques peuvent varier entre 80 et 125% par rapport au médicament de référence. Il est vrai, qu'en Europe, il existe dans les

lignes directrices des bornes définies de 80 et 125 qui se rapportent notamment à la concentration maximale. La définition dans les lignes directrices européennes de la bioéquivalence pour un générique de médicament classique est la suivante. L'intervalle de confiance à 90% doit être compris entre (14) :

- 80-125% pour l'ASC
- 80-125% pour la C_{max}

En pratique qu'est-ce que cela signifie ? Il s'agit de notions de statistiques, qui permettent d'attester de la significativité d'un résultat : quelle est la probabilité de rejeter/infirmier l'hypothèse de départ. Autrement dit : on cherche à déterminer un paramètre moyen qui serait vrai dans la population générale et pour cela on extrapole les résultats obtenus sur un échantillon (14) (137).

Dans notre situation, le 90% signifie qu'on a 9 chances sur 10 que notre estimation inclut le bon (comprendre « réel ») résultat, cela correspond au niveau de confiance que l'on veut pour nos résultats.

Les bornes de l'intervalle correspondent aux valeurs minimales et maximales qui se retrouvent dans les résultats qu'on ne peut raisonnablement exclure pour une quelconque raison. Ici, cela veut effectivement dire que le médicament comparé peut avoir une concentration maximale à 80% ou 125% de celui de référence mais cela ne veut pas dire que c'est le cas pour toutes les valeurs. Il faut savoir que les bornes sont calculées à partir des résultats obtenus, et entre ces bornes on va obtenir la valeur moyenne qui représente l'estimation que l'on a obtenue de la réalité.

Si l'on prend les paramètres indépendamment des uns des autres : plus on a d'échantillons dans l'étude, plus les bornes de l'intervalle auront de chance d'être petites car on s'approche de plus en plus de la valeur réelle (celle qu'on obtiendrait si on étudiait toute la population). Plus on choisit d'être exigeant pour être proche de la réalité en augmentant le niveau de confiance (99% au lieu de 90% dans le cas présent) plus on a de chance d'avoir un agrandissement des bornes car ainsi on augmente les chances d'avoir la valeur réelle incluse dans les résultats. C'est une notion assez complexe, car l'intervalle et ses bornes dépendent de l'échantillon. En résumé, plus on essaie d'atteindre un intervalle de confiance très précis 99% avec des bornes d'intervalles petites, plus la taille de l'échantillon étudié va augmenter.

Pour simplifier, si l'on imagine deux études qui estiment le poids moyen des hommes en France :

- 80 kg +/- 50kg : l'estimation est large on a de grande chance d'avoir raison car on inclut beaucoup de résultats théoriques, cela semble donc peu fiable en comparaison à l'autre étude ci-dessous.
- 80 kg +/-1kg : très faible marge d'erreur car peu de résultats théoriques inclus mais donc l'estimation semble plus fiable que pour étude ci-dessus.

La définition dans les lignes directrices européennes de la bioéquivalence pour un générique de MTE est plus stricte que pour les autres médicaments. L'intervalle de confiance à 90% doit être compris entre (14) :

- 90-111% pour l'ASC
- 80-125% pour la C_{max} qui passe à 90-111% en cas d'importance de la concentration sanguine du produit sur la sécurité et l'efficacité.

D. En pratique, que reproche-t-on à la bioéquivalence ?

Une étude a été postée en 2009, qui analysait sur 12 ans, 2070 essais de bioéquivalence déposés à la FDA. Le résultat est très clair : en moyenne la différence d'ASC observée entre le princeps et le générique était de 3,56% et dans 98% des comparaisons, la différence était inférieure à 10% (138). Cela est effectivement en dessous des marges autorisées par les guidelines. Cependant, le rapport indique que pour 49 essais sur 2070 (39 molécules différentes) cette différence était de plus de 10%. Il est important de noter que la majorité de ces molécules étaient des « *highly variable drugs* » qui se caractérisent par une variabilité intra-individuelle de l'ASC et la C_{max} de plus de 30%. De plus, l'étude compare des essais qui sont tous basés sur un calcul de bioéquivalence moyenne. Ainsi, de fait, cette étude ne peut pas montrer de différences qui existeraient en calculant avec la bioéquivalence de population ou individuelle. Il est important de noter que ce qui pose généralement problème pour des médicaments comme le Levothyrox®, ce n'est pas la bioéquivalence en tant que telle, c'est ce que l'on appelle l'équivalence thérapeutique.

IV- De la bioéquivalence à l'équivalence thérapeutique

La définition de la bioéquivalence a été faite sous l'hypothèse appelée « *Fundamental Bioequivalence Assumption* » qui déclare que si deux médicaments sont prouvés bioéquivalents, alors il est présumé qu'ils atteindront généralement le même effet thérapeutique ou qu'ils seront équivalents sur le plan thérapeutique (32). Cependant, il existe des situations pour certains médicaments où cette hypothèse peut se révéler insuffisante ou trop risquée.

Les effets d'un médicament peuvent être différents d'une personne à une autre en raison de deux types de variations : interindividuelle et intra-individuelle. Une variation interindividuelle se définit comme une différence d'effet du médicament entre deux individus due à des différences intrinsèques au patient (génétique, poids, âge, *etc.*) ou à des différences d'exposition à des facteurs externes (stress, exposition aux Ultra-Violets, *etc.*) (139). Une variation intra-individuelle se définit comme une différence d'effet du médicament pour un même individu entre deux temps « t » de prise (140). Les causes de ces variations intra-individuelles peuvent être diverses, dues au patient tout comme dues au produit en lui-même.

En fonction du risque que ces variations apparaissent, l'approche employée pour déterminer la bioéquivalence sera plus ou moins complexe. C'est pour cela qu'il existe en pratique trois types de bioéquivalence (133) que l'on peut classer par ordre de fiabilité corrélée à une augmentation de la complexité de mise en œuvre de l'essai clinique. Elles sont décrites dans les guidelines de la FDA « *Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence* » qui datent de 2001 (141). Par ordre décroissant de précision : Bioéquivalence individuelle > Bioéquivalence de population > Bioéquivalence moyenne (35).

A. Bioéquivalence moyenne

La bioéquivalence moyenne, appelée aussi BE moyenne, est la seule requise dans les guidelines de l'EMA et c'est celle qui est principalement requise aussi par la FDA. Elle permet de conclure que chez les patients la moyenne des ASC et C_{\max} des deux formulations testées sont dans l'intervalle d'équivalence. En revanche, il a été montré qu'avec cette méthode il est possible d'arriver à la conclusion d'une bioéquivalence moyenne entre les deux produits alors que cela n'est pas vrai pour parfois plus de la moitié des patients (133). C'est la plus utilisée, mais elle est parfois limitée pour permettre une conclusion sur la bioéquivalence.

B. Bioéquivalence de population

La Bioéquivalence de population (BE population) est plus précise que la BE moyenne car elle prend en compte les variances de population. Non seulement, les moyennes doivent être proches, mais aussi la distribution statistique de l'exposition. Cela permet de juger de la reproductibilité inter-patients et ainsi de l'interchangeabilité des deux produits pour un nouveau patient lors d'une première prescription : la « prescribability ».

C. Bioéquivalence individuelle

La Bioéquivalence individuelle (BE individuelle) va permettre de définir très précisément le caractère substituable d'un médicament par rapport à un autre. Cela permet de dire que : « *une “majorité” des sujets se retrouveront dans leur propre fenêtre thérapeutique avec les 2 formulations testées* » et que « *tous les sujets répondent aux 2 formulations de manière similaire, en termes d'exposition plasmatique par rapport à la localisation de leur fenêtre thérapeutique* » (133). Cela permet de juger de l'interchangeabilité des deux produits pour un patient déjà traité : la « switchability ».

D. Interchangeabilité : un concept mal connu qui définit l'équivalence thérapeutique

Il existe une notion critique qui découle de la bioéquivalence et qui permet de définir l'équivalence thérapeutique : l'interchangeabilité (« *interchangeability* »). Cela correspond à la possibilité d'échanger un médicament par un autre médicament dont on attend qu'il ait le même effet clinique. Il doit donc posséder une équivalence thérapeutique en plus de la bioéquivalence (142). En France, le terme réglementaire utilisé pour définir l'« *interchangeability* » est la substitution.

Comme l'explique le Docteur Chow, une référence mondiale en ce qui concerne la bioéquivalence, l'interchangeabilité de deux produits bioéquivalents peut être divisée en deux définitions qui n'ont pas véritablement de traduction correspondante en français (32) :

- « Drug prescribability ». Pour le médecin cela équivaut à l'interchangeabilité entre deux médicaments pour traiter un nouveau patient en primo-prescription. Elle sera déterminée en calculant la bioéquivalence de population.
- « Drug switchability ». Pour le médecin cela équivaut à l'interchangeabilité entre deux médicaments chez un patient déjà sous traitement et équilibré. C'est-

à-dire, un patient pour lequel, la concentration du médicament initial a permis d'atteindre un état stable, efficace et sûr. Elle sera déterminée en calculant la bioéquivalence individuelle.

Ces deux concepts seront principalement utilisés lorsque la bioéquivalence « classique » ne suffit pas pour assurer une équivalence thérapeutique, par exemple pour les « *highly variable drugs* » ou encore certains MTE.

V- En France, l'essai de bioéquivalence a montré ses limites

En France, suite aux pressions dues à la polémique, les résultats de l'essai de bioéquivalence ont été publiés sur le site de l'ANSM. Une grande première, qui a permis de réétudier ces données. Si au premier abord ces résultats ont été affichés comme confirmant la bioéquivalence, certaines limites ont été pointées du doigt (31).

A. Stabilité de la lévothyroxine : quels lots ont été comparés pour établir la bioéquivalence ?

Le postulat est simple : une différence de bioéquivalence entraîne une variation d'activité et donc des conséquences cliniques. Si l'on change la stabilité du produit, et donc la quantité de principe actif présente au cours du temps, il paraît logique que la biodisponibilité soit modifiée. Dans le rapport de pharmacovigilance de 2012 (39), il est question d'une : « *différence significative [de teneur en lévothyroxine] entre les lots à libération et les lots à péremption* ». Ainsi, la présence de lactose (excipient de l'AF) entraîne une dégradation du PA au cours du temps, alors que le mannitol (excipient de la NF), lui, permet une véritable stabilité et diminue drastiquement le risque d'écart de dose. Effectivement, lorsque l'on regarde certaines données tests en laboratoire publiées en 2000 (143) dans une thèse de pharmacie, en présence de lactose anhydre, la teneur en lévothyroxine diminue très rapidement (Figure 7, Figure 8), contrairement à la teneur de lévothyroxine en présence de mannitol (Figure 9, Figure 10).

Time(weeks)	25°C	25°C/60%RH	40°C/75%RH	50°C/20%moisture	50°C (dry)
Day 0	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
1	91.87	89.59	78.30	75.98	88.87
2	91.61	91.36	76.57	61.55	66.12
3	88.27	82.51	76.78	58.09	64.97
4	84.40	81.11	70.83	54.74	81.79
7	74.94	69.22	63.14	58.91	43.14
10	73.66	69.21	63.51	53.14	45.48
20	66.07	61.79	56.62	50.94	43.87

Figure 7: Quantité de lévothyroxine restante après chaque période en présence de lactose anhydre sous différentes conditions (143)⁴

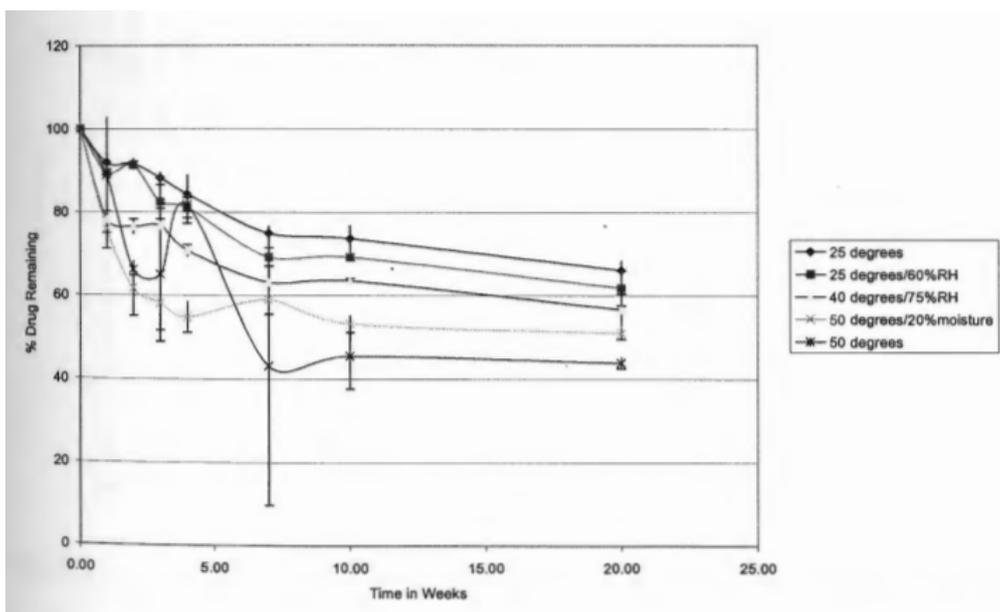


Figure 8: Quantité de lévothyroxine restante en présence de lactose anhydre durant 20 semaines (143)

Time(weeks)	25°C	25°C/60%RH	40°C/75%RH	50°C/20%moisture	50°C (dry)
Day 0	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
1	99.62	96.91	96.84	100.78	95.69
2	101.32	100.96	97.75	95.21	96.09
3	99.32	97.14	92.61	90.57	91.04
4	96.46	91.51	94.59	91.03	89.51
7	94.71	92.11	92.13	87.26	59.09
10	89.22	94.78	98.23	92.47	75.06
20	91.85	98.42	86.41	83.05	70.70

Figure 9: Quantité de lévothyroxine restante après chaque période en présence de mannitol sous différentes conditions (143)

⁴ RH : Humidité Relative

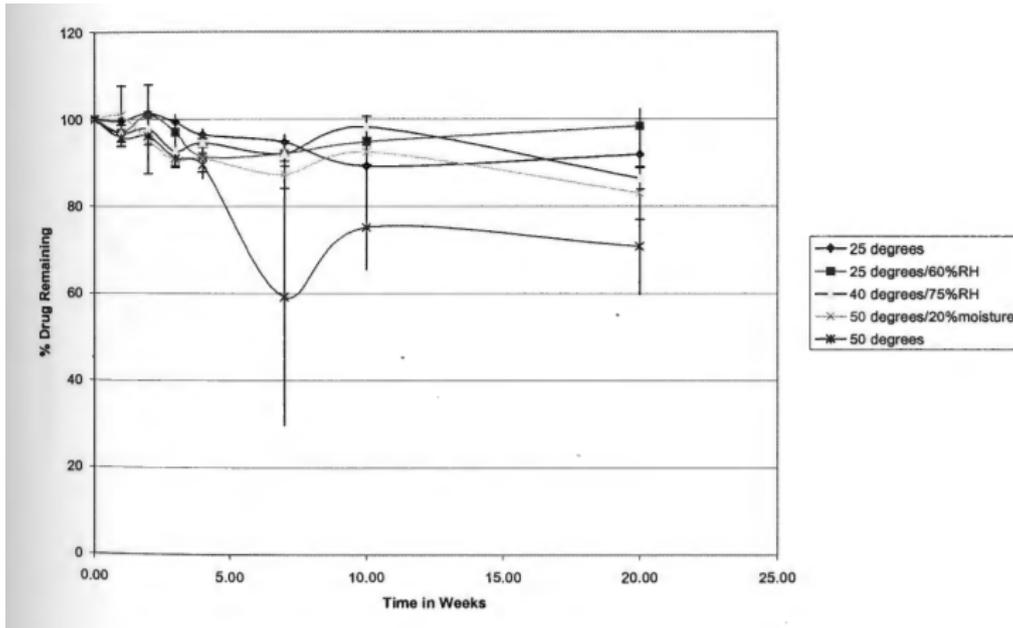


Figure 10: Quantité de lévothyroxine restante en présence de mannitol durant 20 semaines (143)

Ces tests ont aussi été effectués directement sur des comprimés de lévothyroxine, et les résultats d'une autre thèse (144) montrent aussi clairement, sur des comprimés cette fois, une forte diminution à 3 et 6 mois de la teneur en PA en présence de lactose et une meilleure stabilité à 3 et 6 mois en présence de mannitol.

Ainsi, entre un comprimé de Levothyrox AF sorti d'usine et un comprimé de Levothyrox AF s'approchant de la date de péremption, la différence de teneur en lévothyroxine peut fortement varier. Une question majeure à laquelle il manque donc la réponse est de savoir quels ont été les lots de Levothyrox AF utilisés pour calculer la bioéquivalence par rapport au lot de Levothyrox NF. Au-delà d'une bioéquivalence en termes de produit, entre un comprimé dosé à 102% voire 104% de PA (54) et un comprimé dosé à 85% de PA, il y a un très grand risque que ce ne soit pas la même concentration de PA qui atteigne la circulation sanguine. En effet, pour cela il faudrait par exemple que l'AF soit bien mieux absorbée que la NF, entraînant ainsi une balance entre la différence de PA intrinsèque et la différence de quantité de PA réellement absorbée.

Si changer le produit pour avoir une meilleure concentration de principe actif dans le temps est une démarche de qualité logique et indiscutable, cela peut avoir un impact considérable sur l'interchangeabilité des produits. Imaginons le « worst case scenario » où l'étude de bioéquivalence n'aurait pas pris en compte les variations de quantités de PA.

Intéressons-nous au cas d'un patient qui prend du Levothyrox® à 150 µg par jour sous l'ancienne formulation avec régulièrement des boîtes proches de la date de péremption. Avec le lactose, les concentrations du principe actif en fin de vie peuvent descendre à 70% (145) : notre patient est donc réellement dosé pendant 1 ou 3 mois à $150 \times 70 / 100$: 105 µg. Maintenant, la nouvelle formule arrive sur le marché, beaucoup plus stable. Le patient prend une boîte récemment produite, avec une concentration de PA de 102% soit 153 µg en dosage réel. L'écart réel entre ancien et nouveau dosage est donc de 48 µg, soit une augmentation de posologie de 46%, ce qui est considérable surtout lorsque l'on sait que l'escalade de doses pour la détermination de l'équilibre se fait régulièrement par palier de 25 µg voire 12,5 µg.

Imaginons maintenant une situation plus probable, avec un patient prenant du Levothyrox® à 150 µg contenant 85% de PA en fin de vie soit 127 µg en dosage réel. S'il prend la nouvelle formulation, avec 102% de PA il sera réellement dosé à 153 µg. Cela représente un écart de 17%, en termes de dosage cela représente un écart positif de 26 µg. C'est amplement suffisant pour dérégler un patient et déclencher une symptomatologie d'hyperthyroïdie par exemple (146). Cet argument d'écart de dose est aussi soutenu par une pratique connue et autorisée dans la fabrication de médicament : le surdosage volontaire. Si le produit a tendance à se dégrader au cours du temps, lors de la fabrication, le laboratoire va légèrement surdoser la formulation finale de quelques pourcents : 2% par exemple. Cela permet d'avoir une concentration encore autour de 100% après dégradation du produit et donc assurer la qualité finale (147) (54).

S'il est difficile de savoir sur quels produits/lots les études de bioéquivalence ont été faites, et donc de savoir dans quelle mesure cet argument est valide, la construction de l'étude, elle, a été communiquée et n'était pas suffisante.

B. La construction (ou design) de l'étude de bioéquivalence pourrait être vue comme obsolète

Selon le protocole de l'essai de bioéquivalence, il est écrit qu'il respecte les directives à la fois de la FDA et de l'EMA. C'est effectivement vrai, en partie. Les guidelines mentionnées dans le protocole datent des années 2000 (CDER 2000) (148) et 2010 respectivement. Or en 2014, la FDA a procédé à une réévaluation pour les médicaments à

base de lévothyroxine considérant que c'était une molécule avec une variabilité intra-individuelle faible à moyenne. La FDA a donc sorti un « draft » de recommandations en attendant de publier une version finale (18) (34). Ces versions « draft » sont disponibles sur le site de la FDA pour de nombreux produits. Elles permettent de voir le point de vue de la FDA sur le sujet. L'essai était terminé à ce moment-là, le laboratoire avait donc bien suivi les recommandations en vigueur. Le problème est qu'avec cette mise à jour, le design des études de bioéquivalence et les analyses sont profondément modifiés. La FDA suggère de considérer l'utilisation d'une approche faite pour les « *highly variable drug* » qui prend en compte un pourcentage élevé de variations intra-individuelles. La version la plus récente des guidances en « draft » de 2018 contient toujours cette nouvelle approche (149). En conséquence, la construction recommandée dans les guidelines de la FDA a été remaniée et l'approche de la bioéquivalence a été repensée.

Comparaison des designs :

- L'ancien se fait en « 2x2 cross over⁵ » (TR, RT)
 - o Groupe de volontaires n°1 : prise du Traitement (T) puis un wash-out⁶ (w-o) puis la prise de la Reference (R)
 - o Groupe de volontaires n°2 : R [w-o] T
- Le nouveau se fait en « 4x2 cross over fully replicated » (TRTR, RTRT)
 - o Groupe n°1 : T [w-o] R [w-o] T [w-o] R
 - o Groupe n°2 : R [w-o] T [w-o] R [w-o] T

Ce nouveau design fait partie des plus solides pour obtenir le maximum d'informations. *A contrario*, le schéma « 2x2 cross over » n'est pas adapté pour des patients avec des maladies instables, pour les médicaments à longue demi-vie et pour les produits considérés comme hautement variables. Selon les nouvelles guidelines de la FDA, selon certains auteurs, il ne permet donc pas de juger pleinement de la bioéquivalence des deux formulations de Levothyrox® (30) (150). C'est justement ce point qui a été soulevé par des chercheurs français en 2019 (31). Car si la bioéquivalence moyenne correspond aux critères des guidelines, le calcul de la bioéquivalence individuelle montre de tous autres résultats (Figure 11), cela alors que le design de l'étude est limité. En effet, plus de 50% des patients étaient en dehors de l'intervalle de bioéquivalence *a priori*.

⁵ Cross over : croisement. Chaque sujet de l'étude teste le traitement et la référence.

⁶ Wash-out : Période de temps nécessaire à l'élimination de la totalité du médicament de l'organisme.

Class intervals	Unadjusted T4 ^a AUC _{new} /AUC _{old} ratio	Baseline-adjusted T4 ^a AUC _{new} /AUC _{old} ratio
< 0.8	2 1.0 (0.1–3.5)	40 19.6 (14.4–25.7)
0.8–0.9	17 8.3 (4.9–13.0)	32 15.7 (11.0–21.4)
0.9–1.11 (a priori regulatory inter- val)	170 83.3 (77.5–88.2)	67 32.8 (26.4–39.7)
1.11–1.25	15 7.4 (4.2–11.8)	26 12.7 (8.5–18.1)
> 1.25	0 0.0 (0–1.8)	39 19.1 (14.0–25.2)

AUC area under the curve

Figure 11:

Number of individuals from 204 investigated subjects in each class of individual exposure ratio (IER) (31)

C. Le grand nombre de sujets enrôlés aurait faussé l'évaluation de la bioéquivalence

Dans un article paru le 21 Août 2019, les auteurs Concordet *et al.* remettent en question le nombre de volontaires participants à l'étude et expliquent en quoi il était inadapté pour démontrer la bioéquivalence (85). L'utilisation d'un très grand nombre de patients annule, dans le cas des MTE, la protection accordée par la réduction de 0.80-1.25 à 0.90-1.11 de l'intervalle d'acceptation *a priori*. Ils estiment que dans le cas de cet essai, plus le nombre de patients enrôlés augmente, plus la probabilité de conclure à la bioéquivalence aussi :

- 24 patients : 10,2% de probabilité d'avoir les deux formulations bioéquivalentes
- 48 patients : 42,3%
- 98 patients : 87,8%
- 150 patients : 99,8%
- 204 patients : le nombre de patients dans l'étude de bioéquivalence de Merck

Pour les auteurs: « *it is always possible to demonstrate an ABE merely by increasing the number of subjects* ».

L'augmentation du nombre de sujets va permettre de diluer les variations des individus qui ne réagissent pas comme la moyenne des patients. Cela va permettre d'obtenir une BE moyenne « lissée » qui respecte les critères des guidelines. Cet article se rajoute aux nombreuses critiques remettant en question la bioéquivalence des deux formulations de Levothyrox®.

D. La bioéquivalence du Levothyrox® n'impliquait pas son interchangeabilité

Pour un médicament bénéficiant d'un dossier allégé de soumission, comme pour le Levothyrox® NF, il est indispensable de démontrer la bioéquivalence avec son médicament de référence, mais qu'en est-il de l'interchangeabilité dans les guidelines ? Les guidelines de la FDA n'indiquent pas qu'un médicament bioéquivalent à un autre peut être utilisé de manière interchangeable mais seulement qu'il peut être utilisé comme un substitut (32). Celles de l'EMA, établissent clairement que cela est de l'ordre de la réglementation nationale : « *this guideline does not cover aspects related to generic substitution as it is subject to national regulation* » (14).

Pourquoi est-ce que la substitution d'un médicament de référence par son générique est donc tolérée et appliquée par les autorités, notamment pour le Levothyrox®, si l'on n'est pas sûr d'avoir une équivalence thérapeutique ?

Cela est admis car il existe 5 verrous :

- **Sécurité 1** : Dans la majorité des cas, la bioéquivalence permet de dire qu'il n'y a que peu d'écart entre la dose apportée par les génériques *versus* la dose apportée par le princeps et que cet écart n'induit pas de variations majeures sur le plan thérapeutique.
- **Sécurité 2** : En cas de risque d'écart de dose significatif, pour les « *highly variables drugs* » par exemple, les guidelines sont plus strictes et recommandent des essais plus poussés ou la détermination de la BE population ou BE individuelle qui permettent d'évaluer l'importance de cet aléa.
- **Sécurité 2 bis** : Depuis 2014, la FDA a intégré cette règle dans ses « drafts » portant sur médicaments contenant de la lévothyroxine.
- **Sécurité 3** : Le générique est une alternative thérapeutique, en cas de problème d'ajustement ou de tolérance, le patient peut toujours revenir au princeps ou sur un autre médicament bioéquivalent.
- **Sécurité 4** : En France, pour certains produits, dont les produits à base de lévothyroxine, la bioéquivalence n'induit pas la substitution. En effet, depuis les problèmes apparus en 2009 avec le générique du Levothyrox® de Biogaran, la substitution n'est plus automatique en officine, et seul le médecin peut choisir de changer le médicament de son patient car cela nécessite un suivi particulier.

Dans le cas du changement de formulation du Levothyrox® en France, la réglementation n'a pas été suivie correctement, les 5 sécurités n'étaient plus applicables ou appliquées (Tableau 2).

Sécurité	Application en France ✓ ou ✗	Explication
<u>Sécurité 1</u> Bioéquivalence = Equivalence thérapeutique	✗	L'impact d'un faible écart de dose est connu pour le Levothyrox®, il était doublement attendu par le laboratoire et l'ANSM : risque de dérèglement des patients et changement de concentration de PA.
<u>Sécurité 2</u> Calcul de la BE population ou BE individuelle pour les <i>highly variables drugs</i>	✗	La lévothyroxine n'est pas une « <i>highly variable drug</i> » en Europe
<u>Sécurité 2 bis</u> Draft FDA : Calcul de la BE population ou BE individuelle pour la lévothyroxine	✗	Le laboratoire a conduit ses essais selon les normes de la FDA d'avant 2014, la bioéquivalence recherchée était seulement la bioéquivalence moyenne.
<u>Sécurité 3</u> Alternative thérapeutique	✗	La nouvelle formule a remplacé totalement l'ancienne sans possibilité de retour en arrière.
<u>Sécurité 4</u> En France, pas de substitution automatique en officine entre deux spécialités à base de lévothyroxine.	✗	Les patients ont été forcés automatiquement de changer de produit, sans avis de leur médecin. Le laboratoire, l'ANSM, qui, depuis 2009 alertent explicitement les pharmaciens sur les risques de substitution par une spécialité différente, ont, en 2017 substitué le Levothyrox AF par la NF. Réglementairement ce sont deux produits différents (différents numéro d'AMM) et d'un point de vue pharmaceutique la NF a les caractéristiques d'un générique (même PA, même formulation mais différents excipients)

Tableau 2: Les 5 sécurités de l'équivalence thérapeutique

Le cadre réglementaire paraît ici un peu flou, car, il semblerait qu'avec seulement une étude de bioéquivalence moyenne, ni les guidelines européennes (151) ni la pratique médicale en France ne permettait d'appliquer l'interchangeabilité (substitution) telle quelle du Levothyrox® NF avec le Levothyrox® AF.

E. Conclusion sur l'essai de bioéquivalence et entrée en jeu de la pharmacovigilance.

Pour faire son essai de bioéquivalence entre les deux formulations du Levothyrox®, le laboratoire a utilisé à des guidelines dont une partie est en train de changer depuis 2014, avec des résultats remis en cause par des auteurs et avec un produit au statut critique. De plus, la réglementation n'aurait peut-être pas dû permettre en France de faire ce changement de formulation de cette exacte manière.

Les données fournies par cet essai ont tout de même permis la mise sur le marché du Levothyrox® NF. L'ANSM a mis en place une surveillance de pharmacovigilance pour détecter d'éventuels problèmes qui sont vite apparus : une fois disponible, les réactions ont été nombreuses, les patients se sont plaints. Le premier rapport de pharmacovigilance (57) n'est sorti que sept mois après la mise sur le marché, après la médiatisation de l'affaire, et n'a pas permis d'apporter de conclusions quant à l'origine des troubles expérimentés par les patients. Ce rapport, en revanche, fait état d'une notification d'effets indésirables inattendue, qui serait potentiellement liée à la médiatisation.

La pharmacovigilance est une discipline à part entière, indispensable à la surveillance des médicaments. Malgré cela, comme tout domaine, elle peut parfois se montrer limitée dans certaines situations. Pour le Levothyrox® en France, les rapports se sont succédés mais ne pouvaient pas aboutir à une conclusion. Dans un contexte normal, il existe de nombreuses difficultés, biais, qui peuvent rendre difficile ce que l'on nomme « la détection de signal ». Dans le contexte du Levothyrox®, il semble qu'il y avait eu un certain nombre de paramètres incontrôlés qui ont empêché les rapports d'aboutir à une conclusion.

VI- La détection de signal pharmacovigilance : importance, définition, limites et biais

La pharmacovigilance a fait partie intégrante des investigations concernant le Levothyrox®. Les milliers d'EI ressentis par les patients ont été remontés aux autorités qui ont utilisé ces données pour établir des rapports de pharmacovigilance. Ces évaluations permettent de surveiller l'état de la connaissance sur un médicament, l'apparition de nouvelles données, d'EI, *etc.* Elles permettent d'identifier et d'évaluer ce que l'on appelle en pharmacovigilance des « signaux » via la détection de signal. Cette notion est importante à saisir pour comprendre les rapports de l'ANSM.

A. Le signal en pharmacovigilance

1) Définition du signal

Il est difficile de donner une définition consensuelle du signal, car un signal en lui-même contient une part d'interprétation, il est donc sujet aux variations. En fonction du contexte sa définition change et s'adapte. Pour comprendre la définition utilisée en pharmacovigilance, il faut remonter pas à pas, afin d'intégrer toutes les notions qui la composent.

Premièrement, il convient de commencer par définir l'essence d'un signal qui correspond à : « *Tout signe, geste, cri, son etc. destiné à avertir, à donner une consigne, un ordre* » (définition Larousse). Il en ressort donc premièrement une notion d'alerte, d'essayer d'attirer l'attention.

Ensuite, il faut y intégrer les éléments de pharmacovigilance où un effet (bénéfique ou néfaste) sera relié à un médicament de manière plus ou moins forte. Il en ressort le concept d'association causale qu'il est important de concevoir. En fusionnant ces premiers paramètres on aboutit à la définition de l'OMS qui définit un signal comme étant : « *une hypothèse quant à l'existence possible d'une association (non connue ou connue et dont l'incidence augmente) entre la prise d'un médicament et la survenue d'un évènement généré par un ensemble de données* » (152).

Une alerte seule sans approfondissement n'a pas vraiment de finalité en elle-même, il faut y associer une analyse, une évaluation ou tout simplement une action. En effet, lancer des alertes de part et d'autre sans rien effectuer d'autre revient tout simplement à diluer l'information. Elle perd de sa valeur en devenant trop fréquente et non ancrée dans l'esprit avec un véritable impact (action correctrice par exemple), et finalement cela revient à ne rien alerter.

Ainsi, les Guidelines on Good pharmacovigilance Practices (GVP) incluent ces principes et fournissent une définition basée sur le rapport du *Council for International Organisations of Medical Sciences Working group VIII* (CIOMS, Geneva 2010) qui parle d'un signal comme : « *une information provenant d'une ou plusieurs sources (incluant les études observationnelles et les essais) suggérant une potentielle association causale, ou un nouvel aspect d'une association connue, qui est jugée comme ayant une probabilité suffisante pour justifier une action vérificative* » (153). On remarque que cette définition fournit une approche à la fois précise et globale qui s'adapte tout à fait à la pharmacovigilance, et permet de moduler cette approche en fonction des besoins.

Dans ce contexte, le terme « information » peut être associé à un effet indésirable, bénéfique, *etc.* Non seulement elle inclut la notion d'action vérificatrice mais aussi celle de probabilité. Il est difficile d'être sûr à 100%, et on ne peut investiguer dans toutes les directions. Il est donc important que la définition d'un signal prenne en compte le concept d'hypothèse, de plausibilité.

Un signal ne sera donc un signal en tant que tel, seulement, lorsqu'il aura validé toutes les parties qui composent sa définition. Il faut donc le faire passer par une série de « tests », par une série d'analyses : le processus de gestion du signal.

2) Le processus de gestion du signal

Le processus de gestion du signal peut être défini comme un ensemble d'activités effectuées afin de déterminer, sur la base d'une évaluation des Rapports de Sécurité des Cas Individuels (RSCI), des données cumulées des systèmes de surveillance active ou des études, des données dans la littérature, ou autres sources de données, s'il existe de nouveaux risques

associés à une substance active ou à un médicament, ou s'il existe des modifications des risque connus.

Le processus de gestion du signal inclut, de manière simplifiée, trois étapes :

- La détection : récupération d'informations de pharmacovigilance sur les produits.
- La priorisation : l'étape précédente de détection va voir émerger un, plusieurs, une multitude de signaux, il va donc être nécessaire de faire le tri. C'est une étape très controversée et subjective (154) (155).
- L'évaluation : L'objectif est d'arriver à une conclusion en termes de causalité, fréquence, répercussions cliniques, actions de prévention envisageables et aboutir à un signal qui sera clos (156).

Le processus peut être résumé selon le schéma suivant (Figure 12).

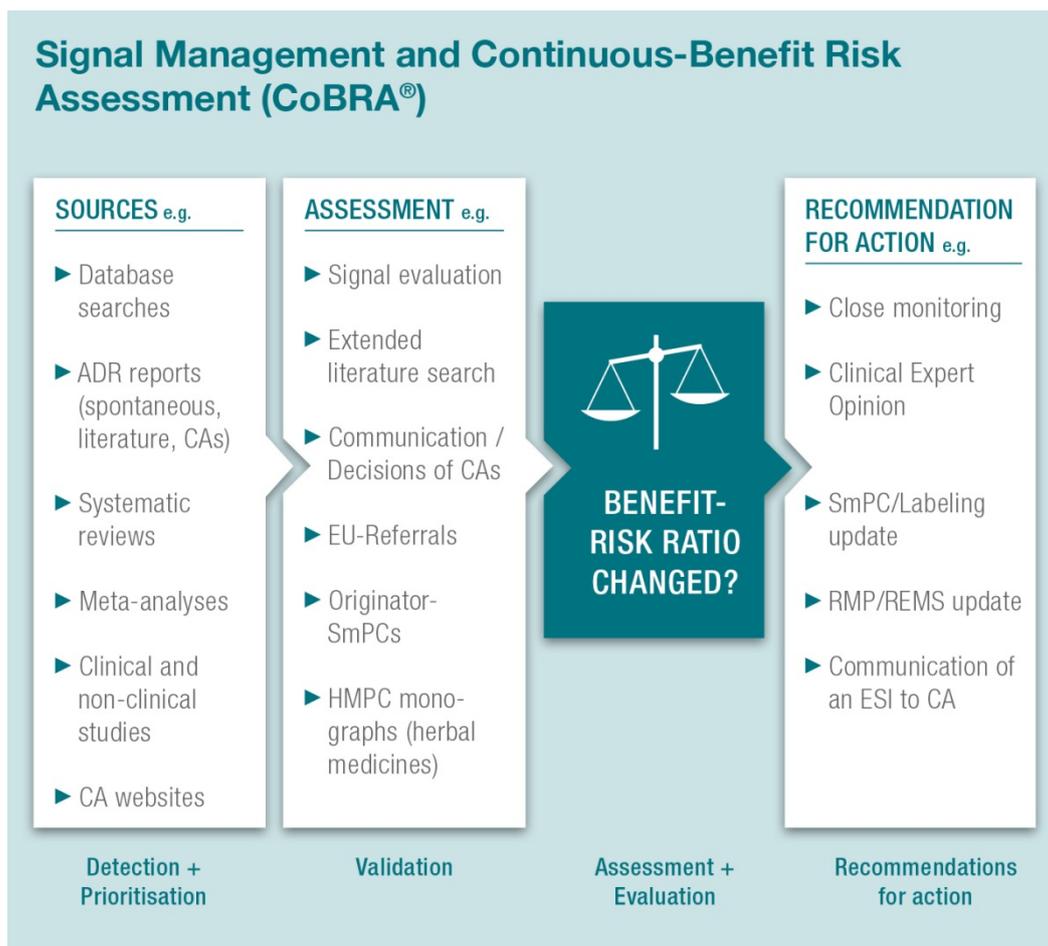


Figure 12: Signal Management Process (157)

B. La détection de signal

Il existe deux grands types de détection de signal que nous verrons plus loin. Il est important de noter qu'ils sont tous deux basés sur l'analyse des RSCI et sur le système MedDRA.

1) Rapport de Sécurité des Cas Individuels (RSCI)

En quelques mots, un RSCI va être ce que l'on appelle un « rapport de cas de pharmacovigilance » ou encore plus simplement un « cas ». Il s'agit d'une déclaration par un individu, appelé « rapporteur » ou « déclarant », dans laquelle il est rapporté un effet survenu pendant la prise d'un ou plusieurs médicaments. Cet effet peut être bénéfique, néfaste, connu ou inconnu. Le rapporteur peut être un patient, un professionnel de santé, *etc.* et n'est pas nécessairement la personne qui a ressenti cet effet.

Pour être valide un cas de pharmacovigilance doit comporter 4 informations au minimum (158) :

- Un rapporteur identifiable (nom, initiales, adresse, profession, *etc.*) afin de permettre de confirmer le cas ou de demander des informations supplémentaires le cas échéant.
- Un patient identifiable (initiales, date de naissance, âge, catégorie d'âge, genre, *etc.*) qui peut aussi être le rapporteur.
- Un effet indésirable (ou bénéfique).
- Un médicament suspect.

En cas d'information insuffisante pour valider le cas, le laboratoire ou l'entité qui le reçoit, doit tout mettre en œuvre pour essayer d'obtenir les données manquantes afin de pouvoir confirmer le cas. Ces cas sont la base de la pharmacovigilance, une fois validés, ils seront entrés dans des bases de données et serviront à la surveillance des médicaments. Un cas peut contenir diverses informations, qui seront plus ou moins importantes pour établir le lien de causalité telles que :

- La chronologie entre la prise du médicament et l'effet.
- La fréquence.
- Le déchallenge : disparition de l'effet à l'arrêt du traitement.
- Le rechallenge : réapparition de l'effet à la reprise du traitement.
- La dose.

- La gravité.
- Les médicaments concomitants.
- Le mécanisme d'action.
- *Etc.*

Lorsqu'un cas va être enregistré dans la base de données, il va être « codé » de manière à ce que les informations soit claires et facilement retrouvables. Pour coder ces informations médicales, la personne en charge de l'enregistrement va s'appuyer sur un dictionnaire de terminologie médicale : le système MedDRA.

2) Le système MedDRA

A la fin des années 1990, la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH), a développé MedDRA, une riche terminologie médicale standardisée pour faciliter, sur le plan international, le partage d'informations réglementaires concernant les produits médicaux à usage humain. MedDRA, outil ICH puissant, est disponible à tous pour utilisation lors de l'enregistrement, de la documentation de la surveillance des produits médicaux, à la fois avant et après qu'un produit ait été autorisé sur le marché. Les produits couverts par le domaine d'application de MedDRA comprennent les produits pharmaceutiques, les produits biologiques, les vaccins et les produits associant un dispositif et un médicament.

Aujourd'hui, son utilisation croissante au niveau mondial, par les autorités de régulation, les compagnies pharmaceutiques, les organismes de recherche clinique et les professionnels de santé, permet une meilleure protection globale de la santé des patients (159).

La structure de MedDRA est très logique (Figure 13). Il existe cinq niveaux dans la hiérarchie MedDRA, disposés de très spécifiques à très généraux.

Au niveau le plus spécifique, appelé « Lowest Level Term » (LLT), il y a plus de 70 000 termes qui correspondent à

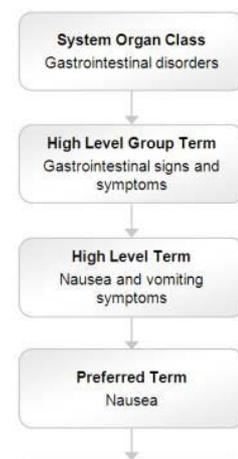


Figure 13: Organisation de MedDRA (166)

la façon dont les informations sont communiquées. Ces LLT reflètent comment une observation pourrait être signalée dans la pratique. Ce niveau prend directement en charge l'attribution des termes MedDRA dans une base de données utilisateur.

Le « Preferred Term » (PT), est un descripteur distinct (concept médical unique) pour un symptôme, un signe, un diagnostic de maladie, une indication thérapeutique, une enquête, une procédure chirurgicale ou médicale et une caractéristique médicale ou sociale. Chaque LLT est lié à un seul PT. Chaque PT peut avoir un ou plusieurs LLT.

Il existe dans MedDRA les Standardized MedDRA Queries (SMQ) qui sont des ensembles prédéterminés de termes MedDRA validés et regroupés après un examen approfondi, des tests, des analyses et des discussions d'experts. Les SMQ sont une caractéristique unique de MedDRA et constituent un outil solide pour soutenir l'analyse et les rapports de sécurité. Actuellement, plus de 100 ont été créées (réaction anaphylactique, convulsions, problèmes cérébro-vasculaires, dépression...)

MedDRA est un outil indispensable pour permettre la détection de signal, que ce soit de manière qualitative ou quantitative.

3) La détection qualitative

C'est la plus ancienne des méthodes de détection en pharmacovigilance, elle est basée sur l'observation (lors de la réception locale par un médecin par exemple) d'un/plusieurs cas suffisamment anormaux pour éveiller les soupçons : souvent lors des premiers temps de commercialisation ou à travers des veilles expertes. Traditionnellement, cette méthode est basée sur l'évaluation clinique :

- D'une revue individuelle des cas
- D'analyses cumulées via des rapports périodiques (PBRER ou équivalent) :
Revue des tableaux composites de ces rapports qui peuvent renseigner sur des potentiels cas marquants :
 - o Des sections spécifiques telle que « Overall Safety Evaluation » fournissent le contexte clinique autour de l'identification de ce type de signaux et sont une part importante de la détection (155).

C'est une méthode critique (« *Méthode qui applique aux documents les principes d'une exégèse critique en vue d'en vérifier l'authenticité et d'en apprécier la crédibilité.* » (160)) pour des événements dont l'incidence de base est très faible ou rare et ne doit pas être remplacée par des méthodes quantitatives (161).

La détection qualitative peut être mise en place dans une entreprise via une liste de Designated Medical Events (DME) qui se traduit dans les systèmes par les SMQ. Elle permet l'identification de cas de références, ou de cas marquants qui peuvent ensuite être surveillés.

4) La détection quantitative

Les techniques quantitatives (« automatisées » ou « exploration de données » [*data mining*]) complètent l'examen médical en utilisant le pouvoir de calcul pour analyser un grand volume de données. Ces techniques statistiques fournissent des estimations de la mesure dans laquelle le nombre de cas observés diffère du nombre de cas prévus. Le principe sous-jacent est d'explorer des indicateurs de disproportion qui peuvent alors révéler des associations d'intérêt.

Différentes mesures incluent le classement des taux d'incidence et des risques dans les délais, les ratios de risque et/ou taux entre les délais et les raisons du retrait du traitement. Les données peuvent également être comparées aux fréquences attendues (par exemple à partir d'informations de prescription) ou à partir de sources de données extérieures.

(i) ***Très brève introduction aux statistiques appliquées en pharmacovigilance***

Rappel de la définition d'un signal : « *une hypothèse quant à l'existence possible d'une association (non connue ou connue et dont l'incidence augmente) entre la prise d'un médicament et la survenue d'un événement généré par un ensemble de donnée* » (152).

La notification d'un nombre de cas d'un événement pour un médicament supérieur à ce à quoi on s'attendrait va entraîner la génération d'associations statistiques telles que les « Signal of Disproportionate Reporting » (SDR) qui sont des signaux potentiels. Pour simplifier les analyses de disproportionnalité sont faites selon une approche « Classique » (Fréquentiste) ou une approche Bayésienne (162).

(ii) *Principaux outils utilisés*

En analyse quantitative, plusieurs outils sont utilisés, avec chacun des points forts et des points faibles :

- Approche Fréquentiste :
 - o PRR : Proportional Reporting Ratio (utilisé par le MHRA)
 - o Cas/non-cas et ROR : Reporting Odds Ratio (utilisée par la Lareb Foundation). Approche théorique différente du PRR mais donne des résultats similaires soit si l'effet est rare comparé aux autres déclarations pour le médicament soit si l'exposition est rare comparée aux autres déclarations pour le même effet.
 - o Relative Reporting Ratio : RRR
- Approche Bayésienne
 - o MGPS/EBO5 : Multi-item Gamma Poisson Shrinker / Empirical Bayesian geometric mean (utilisé par la FDA)
 - o Bayesian Confidence Propagation Neural/Information component (utilisé par l'OMS)

Afin d'obtenir des rapports de disproportionnalité, qui ne sont en aucun cas des indications sur la causalité, il faut établir un tableau de contingence (Tableau 3). Ainsi, en l'absence d'association, la distribution des effets entre *a* et *b* doit être similaire à celle observée entre *c* et *d*, ou autre possibilité, ce que *a* représente dans le total T0 doit être similaire à ce que *c* représente dans le total T1.

	Effet A	Tous les autres effets	Total
Médicament étudié (X)	a	b	T₀
Médicament de référence (Y)	c	d	T₁
Total	E₀	E₁	

Tableau 3 : Tableau de contingence en analyse de disproportionnalité

Il faut garder à l'esprit que quoi qu'il arrive un patient présentera des effets indésirables. L'aspect attendu correspond à ce qui est observé en moyenne pour tous les médicaments. Les mesures de disproportionnalité sont des calculs du rapport Observé/Attendu (background) pour vérifier si un médicament étudié a le même profil qu'un ou plusieurs médicaments comparables. Autrement dit, lorsque l'on surveille un médicament X, il s'agit de regarder la proportion d'un effet A parmi tous les autres effets (a/T_0) et de comparer chez un médicament Y de référence (de la même classe thérapeutique et si possible bien connu) la proportion de ce même effet A parmi tous les autres effets (c/T_1). Par exemple, d'un côté, pour un médicament A, nous avons 200 patients qui déclarent des vomissements sur un total de 3000 patients déclarant des EI. D'un autre côté, pour un médicament B (référence) nous avons 50 patients déclarant des vomissements sur un total de 3000 patients déclarant des EI. Alors, nous observons un rapport de disproportionnalité positif pour le médicament étudié d'une valeur de 4. Ce médicament A peut être comparé à plusieurs produits de référence afin de visualiser si cette disproportionnalité se retrouve plusieurs fois. Cela peut permettre, par exemple, de se rendre compte d'un profil de toxicité augmenté ou diminué avec le médicament A par rapport aux autres produits. Cependant, la seule mesure de disproportionnalité n'est pas suffisante pour arriver à une telle conclusion, cela permet simplement d'orienter la surveillance avant une véritable analyse de causalité.

Plusieurs approches sont donc possibles pour la détection de signaux, aucune n'étant parfaite, il faut adapter la méthode en ayant conscience de ses forces et de ses biais pour interpréter les données de la manière la plus objective et scientifiquement correcte qu'il soit.

5) Les biais de la détection de signal

Cette longue introduction nous permet d'aborder le sujet qui nous concerne : quels sont les problèmes intrinsèques à la pharmacovigilance qui peuvent expliquer/relativiser les résultats d'études de surveillance obtenus avec le Levothyrox ®. Cela peut se résumer en un seul mot : le biais.

Tout d'abord qu'est-ce qu'un biais ? Cela peut se définir comme : une « *erreur systématique de raisonnement ou de procédure qui amène à une représentation fautive de la* »

réalité. » (163). C'est une distorsion entre la manière dont on devrait raisonner pour assurer la validité des conclusions et la manière dont on raisonne effectivement.

Il en existe une multitude de types, nous allons nous concentrer sur ceux qui concernent la détection de signal.

Il y a donc les biais concernant l'analyse qualitative :

- **Biais de variation des fréquences de déclarations.**
 - o Ex : une différence de déclaration des allergies entre été et hiver.
- **Biais de sous déclaration sélective.**
 - o Ex : l'excitabilité est connue et jugée non grave par les médecins et donc n'est pas déclarée.
- **Biais de déclaration sollicitée** (étude de marché).
 - o Ex : le laboratoire va monter une étude pour demander à ses visiteurs médicaux de se renseigner spécifiquement sur les cas d'anomalie cardiaque.
- **Biais dû à l'effet Weber** : variation de la déclaration en fonction du temps.
 - o Ex : médiatisation, pic de déclaration au début de la commercialisation d'un produit (164).
- **Biais de notoriété** : effet/médicament mis en avant pour des raisons diverses (média, découverte, dangerosité, personnalité célèbre, *etc.*) qui va donc être plus susceptible d'être rapporté ou surveillé (166) (166).
 - o Ex : une publication, dans une revue spécialisée pour les pharmaciens, de problèmes respiratoires avec un produit entraîne une augmentation de la déclaration par les pharmaciens de cet effet indésirable.
- **Biais d'indication** : médicament prescrit préférentiellement à des patients ayant un risque plus élevé (ou faible) de présenter l'évènement considéré.
 - o Ex : on évalue l'apparition de problèmes respiratoires avec deux antibiotiques. Si le premier antibiotique est prescrit à patients traités pour une infection urinaire et le deuxième à des patients traités pour une pneumonie. Ainsi, le deuxième groupe de patients a plus de chance de développer des problèmes respiratoires du fait même de l'indication.

- **Biais de confusion** : un facteur tiers (facteur de confusion) est lié à la fois à l'exposition et à l'évènement.
 - o Ex : on étudie les effets cardiaques d'un produit pris à vie par les patients. Plus un patient prend le médicament depuis longtemps plus il a de risque de développer un problème cardiaque et le risque de problème cardiaque augmente avec l'âge. L'âge est donc ici un facteur de confusion, il faudra en tenir compte dans l'analyse.
- **Biais de canalisation** (« *channeling* ») : médicaments d'indications thérapeutiques similaires prescrits à des groupes de patients de différents pronostics (167).
 - o Ex : entre deux médicaments, le premier est prescrit à des patients en phase terminale, le deuxième est prescrit à des patients au début de la maladie, le premier médicament conduira de fait, à plus de décès chez les patients.
- **Biais protopathique** : lorsque l'effet précède la cause.
 - o Ex : le médicament sera prescrit pour la prise en charge des premiers symptômes d'une maladie qui, lorsqu'elle sera installée, sera attribuée au médicament.
- **Biais cognitif** rassemblant notamment les biais de :
 - o Disponibilité (de l'information).
 - o Confirmation : privilégier les détails confirmant notre analyse et non ceux qui contredisent.
 - o Ancrage/ajustement : difficulté à se départir d'une première impression.
 - o Illusion rétrospective.
- *Etc.*

L'analyse quantitative comporte, elle aussi, de nombreux biais :

- **Taille et composition** de la base de données.
- **Choix des critères** par la personne en charge de l'analyse.
- **Effet de balancier** (« see-saw effect ») (168).
- **Terminologies** choisies pour la recherche.
- **Procédure de codage** des évènements par les déclarants.

- **Grappe de rapports** (« cluster ») : codage des évènements sous la même terminologie pour favoriser les analyses ultérieures.
- *Etc.*

C. Conclusion sur la détection de signal

La détection de signal est une activité primordiale de la pharmacovigilance, permettant de surveiller concrètement les médicaments. Elle est effectuée par les laboratoires pharmaceutiques, les autorités nationales ainsi qu'au niveau européen par le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC).

La difficulté majeure réside dans la multiplicité des informations disponibles et les nombreux biais auxquels il faut faire face lors de la recherche, l'analyse et l'interprétation des résultats. Plusieurs méthodologies sont décrites, qui s'efforcent chacune d'augmenter leur rapport « résultats fiables / biais » de manière à obtenir des données interprétables dans le contexte. L'important n'est pas de supprimer ces biais, car ils sont intrinsèques à toute analyse, mais d'en avoir conscience, ainsi il est assez rare de parler en termes de certitude, mais plutôt en termes d'augmentation/diminution du risque. Il est nécessaire de ne pas tirer de conclusions hâtives à la moindre alerte, sans toutefois y être insensible. Pour faire face à ces biais, il faut multiplier les sources de données, critères et utiliser toutes les solutions disponibles, ce qui rend la procédure chronophage et ardue. C'est une des limites de la détection de signal, d'autant plus grande que les biais sont nombreux.

Un rapide exemple qui combine plusieurs de ces biais est le suivant. Une patiente sous un médicament a déclaré au téléphone avoir des douleurs aux articulations depuis longtemps, ou aux os, elle ne savait pas exactement (1^{er} biais d'interprétation : que coder dans la base de donnée dans ce cas-là ?) chose connue avec ce produit ce qui expliquait le temps mis à déclarer (2^{ème} biais : de sous-déclaration sélective). Après investigation, il s'est avéré qu'elle présentait une destruction de cartilage qui entraînait ces douleurs (3^{ème} biais : scientifique, difficulté de diagnostic). D'autres patientes ont expérimenté cette même situation. Il semble donc légitime de se poser la question de savoir combien de fois l'évènement « douleur osseuse » a été rapporté alors qu'il n'était que le symptôme d'une pathologie sous-jacente. Il en ressort une limite évidente concernant les signaux : la dilution de l'information au fur et à mesure de sa constitution qui impactera particulièrement les signaux faibles et non

spécifiques. En effet, en raison de leur faible fréquence et de la difficulté de les établir avec peu d'erreur, ils seront beaucoup plus sensibles à cette perte d'information et donc plus difficiles à détecter.

Dans le contexte du Levothyrox®, c'est d'abord un signal faible qui est ressorti de par la non-nouveauté des symptômes, puis un signal fort et multiple devant l'ampleur des déclarations. Devant le caractère inattendu il a rapidement été minimisé par un biais de médiatisation. Il est important d'analyser ces rapports de pharmacovigilance afin d'essayer de comprendre pourquoi ils ont échoués, quels étaient les potentiels biais limitant, afin d'améliorer la pharmacovigilance pour éviter qu'elle ne soit dépassée dans le futur. Nous allons donc, à notre niveau, essayer d'analyser ces rapports.

VII- Analyse des principaux rapports successifs de l'ANSM

Il est extrêmement compliqué d'analyser le dossier du Levothyrox®, les informations sont multiples tant dans le nombre que dans la variété. Les rapports de l'ANSM sont donc une source de données primordiale afin de cerner, du moins en partie, le sujet.

Il est important de regarder ce que contiennent les conclusions qui ont été faites, mais aussi, à quel moment elles ont été communiquées. La chronologie va déterminer le statut d'une information. La première information fournie définit le contexte, elle implique que les prochaines devront, par rapport à elle, justifier de leur différence et de leur pertinence. Plus cette information proviendra d'une source fiable, plus il sera difficile pour les éléments suivants d'instiller le doute qu'il soit justifié ou non. La responsabilité du premier informateur est donc d'autant plus grande que sa position intellectuelle/sociale/autoritaire est élevée.

L'ANSM est l'autorité compétente sur le Levothyrox® en France, ses rapports ont donc un impact majeur et décisionnaire sur les problématiques de santé. Quatre rapports (trois de pharmacovigilance et un d'épidémiologie) se sont succédés, les conclusions aussi, avec un impact qui peut être sous-estimé.

A. Le rapport du 10 Octobre 2017 : analyse des conclusions clés

Le premier rapport officiel de l'ANSM est sorti le 10 Octobre 2017 (57), un peu tardivement par rapport au début de la signalisation initiale des effets (Avril), des multiples pétitions (Juin) et des communications de l'État (Septembre) car il faut prendre le temps d'accumuler les données. Il est d'ailleurs intéressant de noter que des communications ont été faites par de multiples acteurs de santé, avant même la sortie de ce rapport. Au moment de sa publication, les effets étaient connus de beaucoup, chacun a donné son avis et ses conclusions, ce rapport est donc paru à un moment crucial. L'analyse de l'ANSM, autorité compétente et impartiale arrivait à point nommé pour donner le ton. L'objectif initial était : « *d'évaluer le profil de tolérance lié au changement de formule entre LEVOTHYROX® ancienne (AF) et NF, notamment les potentielles perturbations de l'équilibre thyroïdien et le risque d'erreurs médicamenteuses* » mais les « *signalements réalisés en masse par les patients sur le portail du ministère de la santé à partir d'Août 2017* » ont conduit à « *analyser l'ensemble des effets indésirables rapportés* »

Le rapport conclut à :

- Une confirmation de la survenue de déséquilibre thyroïdien quand un patient passe de Levothyrox ® AF vers Levothyrox ® NF.
- Un profil clinique des effets indésirables rapportés avec Levothyrox ® NF semblable à celui de Levothyrox ® AF.
- Une fréquence de signalement inattendue avec un possible effet amplificateur du portail de signalement et des réseaux sociaux.
- La présence de signes cliniques identiques chez les patients, qu'ils soient en hypo-ou hyperthyroïdie confirmée par des valeurs de TSH ou avec des TSH dans les normes attendues.

1) Un profil clinique « semblable »

Selon les investigations du rapport, il n'y a pas de nouveau signal, c'est-à-dire que le profil de sécurité du Levothyrox® NF est le même que celui du Levothyrox® AF. Les EI rapportés sont similaires et attendus. De telle manière que pour l'ANSM, la similarité des résultats permet de dire qu'il n'y a pas de nouvelle toxicité en termes de nouvel effet. Cependant, un signal peut être défini comme une anomalie par rapport à une situation connue. Une constatation de l'augmentation du nombre d'effets indésirables avec un produit peut donc

constituer la base d'un signal. En effet, en cas de problème de lot par exemple, un produit peut entraîner une augmentation d'un effet déjà connu.

Une potentielle explication pour cette incompréhension entre l'ANSM et les patients est que nous pourrions dire que le profil de tolérance absolu (pour tous les patients) du Levothyrox NF en situation inhabituelle a été comparé au profil de tolérance absolu du Levothyrox AF en situation habituelle. Or, pour un patient qui connaît son propre profil de tolérance, l'apparition d'un EI est une anomalie. Il semblerait que ce soit le profil de tolérance relatif (pour un patient donné) qui pose ici problème.

Pour pouvoir dire, pour un patient donné, que le profil de la NF était similaire à l'AF il aurait fallu se poser la question suivante : par rapport à un échange d'une spécialité de lévothyroxine à une autre est ce que l'on constate une augmentation des effets indésirables chez les patients ? Ainsi, il aurait peut-être été possible de constater peut-être un profil de « toxicité » moindre, similaire ou augmenté.

2) Une fréquence de signalement inattendue liée au portail de déclaration et aux réseaux sociaux

Cette expression revient dans tous les rapports mais il est compliqué de trouver son explication. Une fréquence de signalement inattendue par rapport à quoi ? Le signalement normal du produit ? Le signalement lors du changement d'une spécialité de lévothyroxine à une autre ?

Les effets étaient connus et attendus chez les patients à risque, dont le pourcentage est inconnu. Prenons une partie des patients à (haut) risque qui sont ceux ayant subi une thyroïdectomie qui représentent 10% des patients, et pourtant la signalisation des effets chez 0.6% des exposés (donc plutôt très peu dans l'absolu) ne l'est pas. Il y a là peut-être un point d'interrogation. Comme on l'a mentionné plus haut, une augmentation de la fréquence d'un effet indésirable avec un médicament peut constituer un signal. Dans la conclusion, il semblerait que ce soit la de fréquence de signalement qui soit inattendue et non les effets. Cela introduit une notion qui change la vision de la situation. Il est mentionné dans le rapport que cette fréquence de signalement inattendue a été décrite comme amplifiée par les réseaux sociaux, rajoutant une notion médiatique qui du point de vue du patient, peut diminuer le côté

médical pur. Cependant, on constate dans le rapport du 25 Janvier 2018 (64) que la majorité des effets ont été déclarés assez rapidement après le changement avec un pic maximum en juin 2017 (Figure 14), ce qui diminue fortement l'impact sur la notification de la médiatisation, des réseaux sociaux et des effets déclarés « en masse » sur le portail en Août (169).

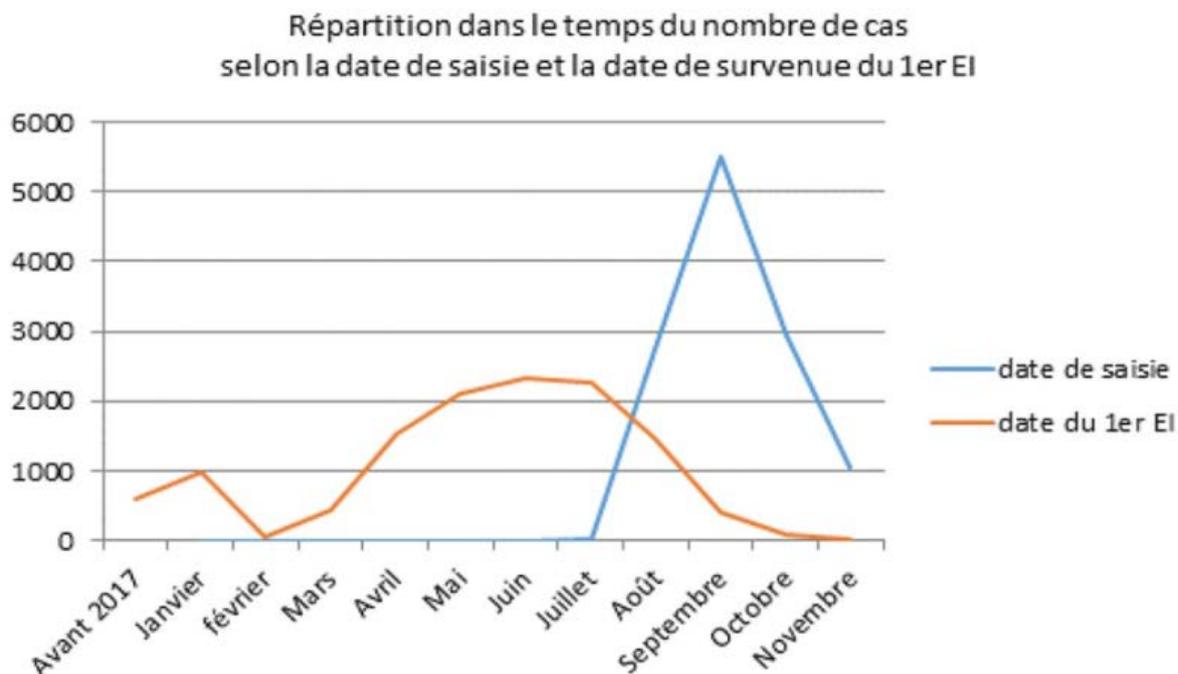


Figure 14: Répartition dans le temps du nombre de cas selon la date de saisie et la date de survenue du 1er EI (64)

3) Le déséquilibre thyroïdien dû à la nouvelle formulation est confirmé

Le rapport est très clair sur ce point : il « *confirme la survenue de déséquilibre thyroïdien quand un patient passe de LEVOTHYROX® AF vers NF* ». Il est précisé que ; « *ces effets étaient attendus [...] ont fait l'objet d'une communication* » « *mais sans doute insuffisamment connu des professionnels de santé et des patients* ».

4) Des signes cliniques identiques en Hypo/Hyper/Normothyroïdie

C'est peut-être un des points les plus importants du rapport, on constate des signes cliniques identiques entre des patients en hypothyroïdie, en hyperthyroïdie ou avec des valeurs de TSH dans les normes attendues. Pourtant, les données ne permettent pas de

conclure sur ce point. On n'a donc pas plus d'explication au vu de la limitation des données. Ce point est annoncé dans le rapport comme étant à rediscuter.

5) Conclusion sur le premier rapport

Le premier rapport de l'ANSM est sorti à un moment clé, mais n'a pas pu donner les réponses attendues par les patients du fait de la difficulté de l'analyse : le système n'était pas prêt à recevoir autant de cas en si peu de temps. L'impact du produit et le nombre de déclarations n'avait pas été anticipé à ce point.

Le rapport mentionne aussi le manque d'informations de la plupart des cas, ce qui pourrait être expliqué par le fait que des problèmes n'étaient peut-être pas attendus et que les communications envoyées ne mentionnaient pas ce besoin. Ainsi, peu ont pris la peine de noter des informations importantes telles que : état avant/après changement, valeurs de TSH avant/après, chronologie, dose et indication. Pour avoir ces données, il aurait fallu que les communications envoyées soient précises afin de pouvoir *a posteriori* identifier le profil des patients impactés. Ces informations n'étaient pas disponibles dans la majorité des cas, car comme il a été rapporté, la communication se voulait non alarmiste pour ne pas inquiéter inutilement une majorité de patients.

B. Le rapport du 25 Janvier 2018

Le deuxième rapport de l'ANSM est paru au début de l'année 2018 (64). Il arrive après une période difficile où le laboratoire s'est vu dans l'obligation de fournir de nouveau l'ancienne formulation, où les alternatives arrivent peu à peu sur le marché français et où de graves accusations ont été faites liant le Levothyrox® NF à des cas de décès.

L'analyse et les conclusions sont les mêmes que le rapport précédent. Seul change le pourcentage de patients exposés déclarant un cas qui passe de 0,6 à 0,75% car l'étude comporte plus de cas que la précédente. À la fin du rapport, il n'y a toujours aucune explication qui peut être fournie. Dans les propositions pour la suite de l'enquête, il est mentionné qu'en parallèle est effectuée, par le pôle épidémiologie, une étude d'utilisation et de risque.

C. Le rapport du 04 Juillet 2018

C'est le dernier rapport de pharmacovigilance que publie l'ANSM (70). En effet, l'enquête elle-même conclut que : *« l'analyse des données ne permet pas d'identifier d'éventuels patients à risque et ne permet pas de proposer d'hypothèse à la survenue de ces effets »*. L'analyse et les conclusions sont les mêmes que le rapport précédent. Le pourcentage de patients exposés augmente une fois de plus pour passer de 0,75 à 1,43%.

Il est important de noter que seul l'argument du portail de déclarations est encore présent pour expliquer la fréquence de signalement totalement inattendue. En effet, l'hypothèse d'une amplification par les réseaux sociaux n'apparaît plus dans le rapport.

A ce stade donc, les données de pharmacovigilance disponibles ne permettent plus de progresser sur le dossier et environ un an après la médiatisation de l'affaire, le manque d'explication subsiste.

D. Le rapport épidémiologique final de l'ANSM du 13 Juin 2019

Le **13 Juin 2019**, sort le rapport dit, « final » et épidémiologique (82), sur le Levothyrox®. C'est une étude de cohorte observationnelle longitudinale de type « exposés - non exposés » comparant deux populations : 1 037 553 sujets dans le groupe Ancienne Formule (2016) et 1 037 553 sujets dans le groupe Nouvelle Formule (2017). Une comparaison supplémentaire avec une population témoin de 250 000 patients recevant des antidiabétiques oraux a été effectuée afin de tenir compte d'éventuelles variations entre 2016 et 2017 sur les indicateurs utilisés. Par exemple, si une augmentation générale des consultations chez le médecin était identifiée dans la population témoin, cela serait mis en regard du nombre de consultations de généraliste dans la population prenant le Levothyrox®. L'étude porte sur les données du Système National des Données de Santé (SNDS).

Les résultats du rapport montrent que suite au passage à la nouvelle formule du Levothyrox® :

- Il n'y a pas d'évidence d'augmentation de survenue de problèmes de santé graves.
- Il y a une nette augmentation des recours aux soins ambulatoires concentrée sur la période d'Août à Octobre 2017.

- Il y a une hausse relative de l'utilisation de certains médicaments comme les benzodiazépines.

La conclusion générale est la suivante : *« Ces résultats ne fournissent pas d'argument en faveur d'une toxicité propre de la nouvelle formule du Levothyrox®. Ils reflètent plutôt les difficultés rencontrées par certains patients lors du changement de formule, comme cela a été rapporté à travers les notifications au dispositif de pharmacovigilance ou dans l'expression publique des patients portant notamment sur le manque d'information sur le changement de formulation. »*

A la lecture de la conclusion ce document, nous sommes, une nouvelle fois, informés qu'il n'y a pas eu de problèmes majeurs avec le changement de formulation.

1) Limites de l'étude

Comme toute étude scientifique, celle-ci possède aussi ses propres limites, qui réduisent l'interprétation.

Certaines sont mentionnées à la fin du document :

- Certains évènements de santé (asthénie, ralentissement général, perte de cheveux) n'ont pas pu être considérés dans l'étude s'ils n'étaient pas associés à un traitement médicamenteux ou une hospitalisation.
- Les patients ont été considérés pendant toute la durée de suivi comme exposés au traitement délivré à l'inclusion : ce qui conduit à une éventuelle sous-estimation de différence de risque entre les groupes AF et NF (en cas d'arrêt du traitement par exemple).
- Temps de suivi : il n'a pas été assez long pour estimer un éventuel impact sur le long terme.

En s'intéressant de plus près à la manière dont l'étude est construite, nous avons essayé d'identifier d'autres limites. La première est que la gravité des problèmes de santé a été évaluée selon les critères suivants : hospitalisation, décès ou arrêt maladie de plus de sept jours. De cela, nous pourrions dire que découlent plusieurs difficultés :

- Une possible incompréhension entre les patients et l'ANSM. Les critères de gravités sont basés sur des critères de pharmacovigilance pour l'évaluation des

cas. Autrement dit, tout ce qui n'inclut pas un des trois critères ci-dessus ne sera pas considéré comme grave selon les critères de l'étude. Les patients, eux, se plaignent de nombreux effets, d'impacts sur la qualité de vie qui ne sont pas pris en compte ici. Par exemple, la chute subite de cheveux chez une patiente traitée pour un cancer de la thyroïde n'est pas grave dans le protocole de l'étude, cependant, pour le patient il peut être considéré comme grave au regard de l'impact psychologique que cela peut représenter (170) (171) (172). Il est intéressant de noter qu'en Israël le laboratoire avait accepté un arrangement de 12,14 millions de dollars pour avoir causé des dépressions et des chutes de cheveux chez les patients (108).

- L'arrêt maladie de plus de sept jours, qui semble être une interprétation d'un des critères de gravité de pharmacovigilance qui est à l'origine : « *un effet entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable* » (173). Il est dommage que le choix des sept jours n'ait pas été expliqué dans le protocole, on ne sait donc pas sur quelles bases ce choix a été fait. Est-ce que par exemple, un arrêt de deux jours a été considéré comme non médicalement grave ? Ou est-ce que cela n'était pas possible d'un point de vue technique ? Secondairement, cela implique une non-prise en compte des arrêts de moins de sept jours, et donc possiblement une sous-évaluation. Il aurait pu être utile d'avoir un tableau récapitulatif la répartition des arrêts en fonction de leur durée pour visualiser l'importance ou l'absence d'arrêts maladie de moins de sept jours.
- L'âge moyen des patients sous Levothyrox® est de 62 ans, le pourcentage de patients concerné par les arrêts de travail est de 55,98% pour la population AF et de 55,87% pour la population NF. Il semble donc qu'environ 44% de l'échantillon ne puisse être évalué qu'avec deux critères de gravité sur trois.
- Les enfants, qui font partie des catégories à risque, ne sont pas inclus dans l'étude.

La deuxième limite identifiable est la potentielle dilution des données. D'un côté, des effets indésirables de la nouvelle formulation sont dits attendus sur une minorité de patients (population à risque). D'un autre côté, l'analyse finale qui étudie : les « *conséquences du*

passage à la nouvelle formule [...] à l'échelle de l'ensemble de la population traitée en France » porte donc sur un échantillon représentatif de la totalité de la population de patients (deux millions). Ainsi, par exemple, les informations critiques sur les patients à risque de type « cancer » qui ne représentent 5.8% de l'échantillon étudié sont donc diluées dans la masse des informations des patients peu à risque et des patients à risque. D'autant plus, que l'étude est faite avec un risque $\alpha = 0.05$, ainsi il existe donc 5% de risque que le résultat final ne tienne pas compte de certaines valeurs. Cela peut sembler un risque faible mais lorsque l'on sait que les patients potentiellement les plus impactés par le changement, donc susceptibles de subir des effets graves, représentent une minorité de la population, il y a un risque de perdre les informations les concernant et donc d'avoir des résultats non représentatifs de cette population. Les résultats de l'étude seront donc difficilement extrapolables à cette population.

Il aurait pu être intéressant d'étudier l'impact du changement sur spécifiquement sur cette population de patients vulnérables car selon les diverses communications, ils sont les principaux concernés et les principaux à rapporter des effets.

2) Critique des résultats de l'étude et mise en avant de certains résultats

Il est important de garder en tête qu'une étude statistique est à interpréter avec précaution. En effet, il est parfois possible d'orienter le résultat dans un sens ou dans l'autre, en fonction de ce que l'on recherche et de ce que l'on met en avant. Comme le disait Mark Twain : « *Il y a trois sortes de mensonges : les mensonges, les sacrés mensonges et les statistiques* ». Notre analyse n'échappe pas non plus à cette règle, les éléments que nous mettons en avant viennent du même rapport mais ont été choisis dans le but de servir cette démonstration.

Ce rapport épidémiologique conclut : qu'il n'y a pas eu « *augmentation de survenue de problèmes de santé graves ou de consommation de médicaments de type antalgiques, corticoïdes/antihistaminiques, traitements de l'hypotension orthostatique, antimigraineux, antivertigineux, antidiarrhéiques* » et montre une « *nette augmentation des recours aux soins ambulatoires concentrée sur la période d'août à octobre 2017 et une hausse relative de l'utilisation de certains médicaments comme les benzodiazépines* ». Ce qui permet ensuite

d'introduire l'argumentation finale : « *pas d'argument en faveur d'une toxicité propre [...] plutôt les difficultés rencontrées par certains patients lors du changement de formule* »

Nous allons essayer, avec les mêmes données, de mettre en avant des éléments et de fait, possiblement nuancer la conclusion.

(i) ***Les données générales***

En fin 2017, il est rapporté qu'il y a eu 80% de poursuite de traitement contre 97% en 2016. Le rapport mentionne : une « *diversification de l'offre* » et l'équivalent de « *18%* » de patients qui choisissent de changer de traitement. L'indication du traitement pour ces patients était : « *le plus souvent un cancer ou une hypothyroïdie* » et « *il s'agissait le plus souvent d'un traitement initié depuis plus de 10 ans* ». On voit ici que des patients depuis plus de 10 ans sous Levothyrox® AF au moment du passage à Levothyrox® NF ont préféré changer, une deuxième fois de traitement au risque de se déséquilibrer, plutôt que de garder le Levothyrox® NF. On peut donc légitimement se poser la question de ce qui a pu pousser ces patients traités depuis des années à ne pas poursuivre le traitement avec la NF.

Les arrêts de délivrances : « *bien que plus fréquents en 2017 qu'en 2016 sont restés relativement rares* » : 1,9% vs 1.4%. Cela représente une augmentation de 36% d'arrêts.

Enfin, le rapport mentionne 31% d'augmentation dans la fréquence des dosages de TSH soit par extrapolation : « *1 080 000 dosages de TSH supplémentaires* », une augmentation « *attendue* ». Il est mentionné dans la Lettre aux professionnels de santé que : « *les modalités de prise et de suivi sont inchangées hormis pour les patients à risque pour qui un suivi spécifique et un contrôle de l'équilibre thérapeutique est recommandé* » (44). Les personnes à risque représentent donc une minorité de patients, il pourrait être intéressant de savoir si ce million de dosages supplémentaires concerne effectivement cette minorité.

(ii) ***Le risque d'hospitalisation***

Le risque d'hospitalisation (toute cause) est plus faible de 5% avec la NF par rapport à l'AF. La diminution de ce risque atteint 6% lors de la comparaison avec la population témoin.

Pour ce risque détaillé par pathologie il est dit que : les résultats ne « *diffèrent pas statistiquement* ».

Le risque d'hospitalisation dû à un choc anaphylactique par rapport à la population témoin est de 1,32 [0.47-3.69], si le résultat n'est pas statistiquement significatif, il y a un risque d'une augmentation de 3,69 fois qui est potentiellement important.

(iii) ***Les arrêts de travail***

Le risque d'arrêt de travail est augmenté de 2% entre le groupe de 2016 et de 2017. Il est dit que : le risque d'arrêt de travail ne « *différait pas de façon notable selon l'âge* ». Il existe entre les populations 18-50 et 50-65, une augmentation du risque de 3% statistiquement significative pour les 50-65 ans.

(iv) ***Les soins ambulatoires : consultation d'un médecin***

Il existe 2% de risque supplémentaire en prenant la NF de consulter au moins une fois un généraliste. Ce pourcentage monte à 6% pour la consultation d'un neurologue et 14% pour celle d'un endocrinologue. Pour la consultation de ce dernier : l'« *augmentation était d'autant plus marqué que l'âge des patients était élevé* ». Cela correspond à +7% de risque supplémentaire par rapport à la population témoin.

(v) ***La consommation de médicaments utilisés pour traiter des symptômes somatiques***

Le risque d'avoir consommé des corticoïdes ou des antihistaminiques : « *était légèrement plus élevé en 2017 qu'en 2016* » : +3% ».

Le risque d'avoir consommé un traitement de l'hypotension orthostatique est augmenté de 10% de manière non significative mais très proche de l'être : 1,10 [1,00-1,20].

(vi) ***La consommation de psychotropes***

Le risque d'avoir consommé des antidépresseurs : « *était légèrement (mais significativement) plus élevé [de 3%] en 2017 comparé à 2016* » correspondant à une augmentation de 5% par rapport à la population témoin portant sur une plus grande fréquence de renouvellement de traitement.

Le risque d'avoir consommé des benzodiazépines : « *était légèrement (mais significativement) moins élevé [de 2%] en 2017 qu'en 2016* » et cela correspond à une augmentation de 4% par rapport à la population témoin portant sur une plus grande fréquence d'initiation et de renouvellement de traitement.

(vii) ***La consommation de médicaments des pathologies cardiovasculaires***

Le risque d'avoir consommé des antihypertenseurs était : « *légèrement (mais significativement) plus élevé [de 3%] en 2017 comparé à 2016* ».

Le risque d'avoir consommé des anticoagulants était : « *augmenté de 21% en 2017 comparé à 2016* ».

Par rapport à la population témoin le risque d'avoir consommé certains médicaments a augmenté :

- 3% pour les anticoagulants correspondant à une augmentation des renouvellements.
- 5% pour les hypolipémiants correspondant à une augmentation des renouvellements.
- 7% pour les antihypertenseurs correspondant à une augmentation des renouvellements.

(viii) ***Le cas de l'allergie***

Lorsque l'on regarde les données autour de l'allergie, même si elles ne sont pas toutes significatives*, il existe des données intéressantes chez la population NF:

- * **+32%** du risque d'hospitalisation dû à un choc anaphylactique par rapport à la population témoin. HR = 1,32 [0.47-3.69].
- Le risque d'avoir consommé des corticoïdes ou des antihistaminiques : +3% par rapport au groupe AF.
- Pour les patients du groupe NF 2017 ayant changé/arrêté le traitement, on constate une augmentation du risque :
 - o **+19%** de consommer des corticoïdes ou des antihistaminiques.
 - o ***2,08 fois** d'être hospitalisé pour un choc anaphylactique HR = 2,08 [0,91-4,77].

Ces données pourraient entrainer de plus grande investigations, en effet, en Nouvelle-Zélande, les réactions allergiques faisaient partie des principaux symptômes non-thyroïdiens décrits par les patients (93).

(ix) *La restriction de l'analyse aux patients ayant arrêté l'ancienne formulation*

Pour les patients du groupe NF 2017 ayant **changé/arrêté le traitement**, on constate une augmentation du risque de :

- **+11%** des arrêts de travail.
- **+12%** d'au moins une consultation supplémentaire toutes spécialités confondues
 - o **+13%** pour les généralistes et cardiologues,
 - o **+17%** pour les psychiatres,
 - o **+24%** pour les de neurologues,
 - o **+46%** pour les endocrinologues.
- Consommation de médicaments pour les symptômes somatiques :
 - o **+5%** : antalgiques,
 - o **+8%** : antidiarrhéiques,
 - o **+19%** : corticoïdes/antihistaminiques,
 - o **+20%** : antimigraineux,
 - o **+35%** : antivertigineux.
- Consommation de psychotropes :
 - o **+4%** : antidépresseurs,

- +14% : benzodiazépines.
- Consommation de médicaments des pathologies cardiovasculaires
 - +5% : antiarythmiques,
 - +6% : antiagrégants plaquettaires,
 - +9% : antihypertenseurs.
- +9% d'hospitalisation due à une pathologie de l'appareil cardiovasculaire.

Pour les patients du groupe NF 2017 ayant **continué le traitement**, on constate une augmentation du risque de :

- Consommation de psychotropes :
 - +6% : antidépresseurs
- Consommation de médicaments des pathologies cardiovasculaires :
 - +3% : hypolipémiant
 - +8% : antihypertenseurs
 - +24% : anticoagulants.

Si tous ces facteurs ne peuvent être accumulés les uns aux autres pour un même patient, il semble exister plusieurs possibles majorations de risques pour les patients sous la NF, notamment chez ceux ayant arrêtés le traitement mais pas seulement. Il serait intéressant de savoir la répartition de ces risques selon les patients, et si certains patients ont cumulé plusieurs de ces augmentations.

La gravité est fonction des critères utilisés pour la définir. Sachant que -5% de risque d'être hospitalisé de manière globale avec la NF permet d'orienter fortement la conclusion vers un profil non toxique, +9% de risque en plus d'être hospitalisé pour une pathologie cardiovasculaire pourraient permettre d'envisager un risque pour certains patients. En effet, les patients ayant des pathologies cardiovasculaires font partie de la catégorie des patients à risque.

3) Conclusion sur le rapport épidémiologique

Si les études épidémiologiques sont d'une grande aide pour l'analyse de risques ou la caractérisation de problèmes, leur validité repose sur la manière dont elles ont été construites (critères, orientation...) et l'interprétation des résultats. Le rapport final sur le Levothyrox®,

bien qu'il n'étudie pas la causalité, conclut que les données montrent les difficultés de certains patients lors du changement de formulation. Cependant, au vu des nombreux éléments, nous pourrions envisager la possibilité que pour certains patients il puisse y avoir d'autres explications que la seule difficulté d'adaptation.

En outre, l'impact du changement pourrait avoir été plus important que prévu. Des modifications n'étaient attendues que pour une minorité de patients (à risque). Il y a eu un million de dosage de TSH supplémentaire sur l'échantillon étudié et on ne sait pas quel type de patient cela a touché. Il serait intéressant de savoir si cela ne concerne que les patients à risque.

Par ailleurs, les patients qui ont arrêté/changé le traitement semblent avoir été exposés à une majoration de risques, notamment sur le plan cardiovasculaire. L'augmentation du risque de consommation de benzodiazépine ne semble pas non plus anodine. L'indication initiale de ces produits est le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes, et parfois des troubles sévères du sommeil. L'utilisation de ces produits est en général bien réfléchi en raison des risques d'accoutumance et de dépendance. La Haute Autorité de Santé (HAS) déclare elle-même : « *la prescription d'hypnotiques, benzodiazépines ou apparentés, ne doit pas être banalisée, car, si elle facilite le sommeil, elle ne résout pas les causes de l'insomnie et peut être à l'origine de nombreux effets indésirables aux conséquences parfois graves* » (176) (175).

Il est dommage que la cause de l'arrêt/switch du médicament ne puisse être connue dans l'étude car cela semble être une information importante : coïncidence, influence des médias, non-tolérance, *etc.* Le rapport ne peut fournir, ce que les rapports de pharmacovigilance n'avaient pas réussi non plus à identifier, le profil des « *éventuels patients à risque* » pour reprendre les mots du 3^{ème} rapport de pharmacovigilance.

En conclusion, ce rapport final aborde de nombreux points mais laisse aussi plusieurs aspects du problème en retrait qui pourraient sembler intéressants afin d'aider à caractériser l'impact du changement de formulation.

E. Conclusion sur les rapports d'expertises

Les rapports successifs de l'ANSM ont donc conclu :

- Un profil d'effets indésirables similaire.
- Une fréquence de signalement inattendue (effet amplificateur du portail de signalement et des réseaux sociaux).
- L'impossibilité d'identifier des patients à risque.
- L'impossibilité de proposer une hypothèse quant à la survenue des effets.
- Une forte médiatisation autour des effets indésirables signalés qui est un des facteurs ayant pu conduire à attribuer au changement de formulation des symptômes sans lien avec le traitement.
- L'absence d'évidence d'augmentation de survenue de problèmes de santé graves en lien avec le passage à la nouvelle formule du Levothyrox®.

Il est dommage que les rapports manquent de certaines informations qui pourraient aider à la compréhension du dossier car dans un contexte aussi compliqué, la moindre information peut être déterminante.

VIII- Analyse générale du dossier

En France, la crise s'est déroulée selon le même schéma que dans les précédents pays qui ont fait face à une substitution difficile. Les ingrédients de la recette sont identiques : un changement, un médicament sensible pour des patients sensibles, une mauvaise communication et une tension sous-jacente.

Pris à part, ces éléments peuvent parfois créer des situations problématiques, mais la plupart du temps cela ne sera pas le cas ou alors cela ne sera que peu visible. Ensemble, en revanche, ils peuvent constituer un risque réel. Une manière simple de le visualiser est le modèle de l'erreur humaine de James Reason (176) (Figure 15).

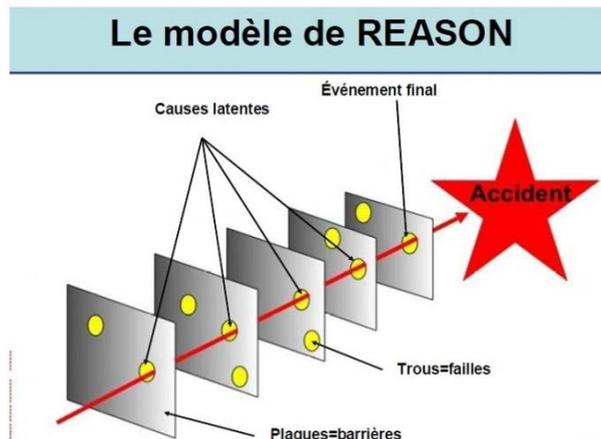


Figure 15: Le modèle de Reason ⁷

Ce schéma reste une base indéniable de la gestion de risque. Il permet de se représenter l'accident comme la conséquence de l'alignement de différents facteurs. Si cette association peut parfois être fortuite ou « malchanceuse », elle est souvent évitable, et met en lumière l'importance d'une analyse *a posteriori* pour identifier les causes de ce dysfonctionnement.

Lorsque l'on regarde le sujet du Levothyrox® dans sa globalité, il est assez évident de qu'il y a eu un problème de communication. Cependant, beaucoup d'arguments, de questionnements, d'incohérences apparaissent au fur et à mesure de la recherche d'information et peuvent légitimement amener à chercher d'autres explications.

La difficulté de ce sujet réside dans le fait qu'il semble à la fois complexe dans la multiplicité des facteurs à prendre en compte, et simple dans la facilité à résumer la situation en une simple mauvaise transmission de l'information. Il est important pour l'analyse du sujet de comprendre le sens du détail. Le Levothyrox® est un médicament particulier, pour une population particulière et pour lequel le changement a eu lieu dans un contexte particulier.

C'est en mettant bout à bout ces multiples éléments que nous pouvons constater qu'il y a eu indubitablement une sous-estimation de l'impact de ce changement de formulation qui peut aussi amener à se poser la question de l'hypothèse d'une crise du médicament.

⁷ Source : <https://slideplayer.fr/slide/1668604/>

A. Des raisons qui pourraient définir une crise du médicament

1) Un cadre réglementaire compliqué et une bioéquivalence très critiquée

La première évidence est l'inadéquation entre la réglementation appliquée et la situation. En France, au moment du changement, il n'y a pas d'alternative au Levothyrox®, l'ancienne formulation est vouée à disparaître et pourtant le dossier est traité comme s'il s'agissait d'un générique. Ce n'est pas la même chose d'ajouter un générique sur le marché que de remplacer la formulation d'un produit à risque pris par trois millions de personnes. Il est rappelé régulièrement dans les guidelines que deux produits bioéquivalents ne sont pas forcément interchangeables. Les éléments du dossier indiquaient qu'il s'agissait d'un véritable échange de produit avec des conséquences attendues. **La nouvelle formulation n'est peut-être pas un générique d'un point de vue réglementaire mais d'un point de vue pharmaceutique, c'est un générique à base de lévothyroxine, avec les risques que cela implique lors d'une substitution.**

2) Les précédents à l'étranger n'ont pas été pris en compte

Un autre élément a été le manque de prise en compte, non pas d'une, ni deux mais d'au moins six situations antérieures. Le schéma, les risques, les bonnes et mauvaises mesures sont connus, l'histoire se répète de pays en pays et la France n'y échappe pas. Il peut sembler dommage que la démarche du laboratoire Takeda en Belgique, n'ait pas été appliquée en France du fait de l'interdiction de publicité auprès des patients (177). Or, un carton d'alerte à l'intérieur du packaging ne peut pas être considéré comme de la publicité car seuls seront informés les patients qui prennent déjà le produit, cela aurait pu être mis en place après discussion avec l'ANSM.

3) Les guidelines de la FDA utilisées ont été revues peu après la fin de l'essai clinique

Il est mentionné dans le protocole que l'essai de bioéquivalence est basé sur les guidelines de l'EMA et de la FDA. Cependant, de nombreuses publications sont sorties pendant les années 2000-2012 pour critiquer les méthodes d'évaluation jugées insuffisantes. À tel point qu'en 2014, à la fin de la même année où se terminait l'essai clinique de Merck, les recommandations de la FDA concernant la détermination de la bioéquivalence des produits à base de lévothyroxine sont réactualisées sous la forme d'un draft. Les

modifications notables sont le changement de design requis et la détermination de la bioéquivalence individuelle. Même s'il ne s'agit pas d'une version finale des recommandations, il s'agit d'une information importante. Cette modification de design et ce calcul individuel ne sont pas inclus dans l'essai de bioéquivalence mis en place par Merck. Ces limites se reflètent notamment dans l'étude de Concordet *et al.* sortie en 2019, qui met en évidence de trop grands écarts en ce qui concerne la bioéquivalence individuelle.

4) Les alertes envoyées aux professionnels de santé

(i) *Les Lettres aux Professionnels de Santé*

Un des principaux moyens de communication employé par le laboratoire pour être certain d'alerter les PS, les Lettres aux Professionnels de Santé permettent en théorie de faire passer de multiples informations aux médecins et pharmaciens. Il faut noter que les médecins reçoivent beaucoup de ce type de lettres, elles sont parfois banalisées et même parfois encore envoyées par fax (55). En Nouvelle-Zélande, elles avaient déjà été utilisées et le MHRA a jugé que ce moyen de communication aurait pu être amélioré. Au courant du mois de mars 2017, le laboratoire a aussi communiqué à travers des « DP alert Labo » envoyés aux pharmacies sur les ordinateurs, à travers des emailings aux spécialistes, *etc.* Le laboratoire n'ayant pas le droit de communiquer directement avec les patients, il a choisi de s'adresser directement aux PS qui sont un vecteur d'information pertinent. Ainsi, même si de nombreux PS disent ne pas avoir reçues ces communications, quantitativement le laboratoire se défend d'avoir essayé de toucher le maximum d'acteurs de santé. Néanmoins, si l'information n'est pas suffisamment précise, envoyer une grande quantité de lettres ne corrigera pas ce problème.

(ii) *La qualité de l'information fournie*

Au-delà de la quantité, la qualité de l'information est primordiale, et c'est ce point qui semble poser problème. L'origine du changement de formulation est due à une instabilité du produit par perte de principe actif au cours du temps. Ainsi, une différence de concentration du principe actif était attendue puisque l'objectif était de normaliser les niveaux de lévothyroxine. Par conséquent, le laboratoire s'attendait forcément à un impact pour les patients. Or, par exemple, la lettre aux PS mentionne que : « *les modalités de prise et de suivi*

sont **inchangées** hormis pour les patients à risque pour qui un suivi spécifique et un contrôle de l'équilibre thérapeutique est recommandé » (44). Sur le site de l'ANSM, au 02 Mars 2017, il était aussi indiqué que : « Les modalités de prise de la nouvelle formule sont les mêmes que pour l'ancienne formule et les **dosages restent inchangés** » (178). Dans le document de question/réponse de l'ANSM il est indiqué que : « *Même si la boîte et le blister de votre médicament a pu changer de couleur (dans un souci d'harmonisation avec les autres pays d'Europe), votre pharmacien vous a délivré le **même dosage** en Levothyrox®. **Cela ne change rien pour vous.** [...] votre suivi thyroïdien n'est donc pas modifié » (179). À la lecture de ces messages, le Levothyrox® NF semble exactement le même que le Levothyrox® AF. D'un point de vue règlementaire c'est en effet le cas, c'est le même dosage qui est inscrit sur la boîte, cependant d'un point de vue pharmacologique, cela ne peut pas être le même dosage. En effet, en dépit de la bioéquivalence, les anciens comprimés dosés à 100 µg par exemple ne l'étaient pas vraiment du fait de la dégradation du produit, les nouveaux comprimés dosés à 100 µg eux en revanche le sont vraiment (voir section V.A). La qualité de l'information fournie aux PS et aux patients ne semblait donc pas en adéquation avec la réalité de certains patients.*

Par ailleurs, il est mentionné dans la lettre aux PS : « *il est nécessaire d'informer les patients [...] de l'importance de terminer leur stock de l'ancienne formule AVANT de passer à la nouvelle formule, pour ne plus changer ensuite* ». Le Levothyrox® AF se dégrade au cours du temps, il est donc moins performant que le Levothyrox® NF et il est demandé aux patients de finir les anciens stocks. Ainsi, plus on attend pour faire le changement, plus le produit se dégrade et donc plus l'écart de dose apportée risque d'être important entre la NF et l'AF. Cette consigne, pourrait donc en théorie, aggraver le risque de dérèglement des patients lors du passage à la NF.

En outre, la lettre au PS mentionne uniquement de surveiller l'équilibre thérapeutique des patients à risque. Un pharmacien qui aurait eu l'information et qui reçoit un patient sous Levothyrox®, ne connaît pas forcément l'indication du produit, ni les pathologies associées. Le pharmacien doit donc à chaque patient, demander s'il fait partie des catégories à risque. En poussant l'argument plus loin, il faudrait donc demander à chaque femme en âge de procréer si elle est enceinte, à supposer qu'elle soit elle-même au courant.

Dans cette lettre, il n'est pas non plus rapporté une population à risque pourtant mentionnée dans le RCP : « *les femmes ménopausées présentant une hypothyroïdie et un*

risque élevé d'ostéoporose, [chez qui] les taux supra physiologiques de lévothyroxine doivent être évités » et pour qui il est recommandé d'établir une surveillance étroite de la fonction thyroïdienne.

Dans cette lettre, il est mentionné une autre catégorie de patients à risque qui peut être oubliée lors d'un tel changement : les personnes qui sont en recherche de leur équilibre thyroïdien. Il est bien décrit dans la prise en charge habituelle de ces patients de ne pas changer de spécialité en cours d'équilibre car cela peut obliger à recommencer la procédure. Pourtant, le changement a aussi été imposé à ces patients là, au risque de devoir reprendre la recherche de stabilité de dose depuis le début. L'information qui stipule qu'il n'y a aucun changement dans la prise en charge n'est donc pas tout à fait correcte pour ces patients.

Lorsque l'on pousse plus loin la précision de l'information fournie, il est mentionné dans la lettre que : *« il est recommandé de surveiller l'équilibre thérapeutique chez certains patients à risque dans les catégories suivantes: les patients qui reçoivent un traitement pour le cancer de la thyroïde mais qui présentent également une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque ou coronarienne et/ou des troubles du rythme), les femmes enceintes, les enfants et les personnes âgées ; et dans certaines situations pour lesquelles l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à atteindre »*. Lorsque l'on lit cette phrase, nous comprenons que pour être considéré comme à risque les patients qui reçoivent un traitement pour le cancer de la thyroïde doivent aussi avoir une maladie cardiovasculaire. Or, ce sont deux populations à risque distinctes. Il s'agit donc d'une erreur qui se trouve également dans le RCP du produit (20).

(iii) ***Le délai entre les alertes et le changement***

Pour la mise en application des alertes, nous nous retrouvons face à plusieurs difficultés car le temps entre la communication et le changement effectif a été très court (environ un mois).

Premièrement, le Levothyrox® étant un traitement à vie, il est donc tout à fait possible que des patients n'aient pas eu l'occasion de revoir leur médecin traitant au moment du passage au Levothyrox® NF. Il ne reste donc plus que le pharmacien pour prévenir le patient. Or, le produit peut être délivré pour 3 mois pour certains dosages (25 et 50 µg). Le patient

peut en théorie, venir chercher son médicament à la pharmacie, un à deux mois après que les communications ont été reçues. Dans ce laps de temps, l'information a le temps d'être oubliée ou diluée. C'est le rôle du pharmacien effectivement que d'être le garde-fou avant la délivrance du médicament. *A contrario*, il est ainsi normal en officine, avant de délivrer de l'aspirine de s'assurer du statut de grossesse chez une patiente car l'aspect malformatif est bien connu et suffisamment relayé.

Pour finir, il est intéressant de noter qu'en **Juin 2019** le laboratoire Merck a changé sa formule en Belgique et que la communication a été revue, et envoyée 8 mois à l'avance. En effet, il est désormais indiqué : qu'« *un suivi étroit est recommandé chez les patients passant à la nouvelle formule d'Euthyrox® comprimés car des déséquilibres thyroïdiens peuvent être déclenchés par le changement de formule en raison de la marge thérapeutique étroite de la lévothyroxine. Ce suivi comprendra une évaluation clinique et biologique afin de confirmer que la dose reçue par chaque patient est toujours adaptée* ». (86). Nous constatons que la communication a été revue, à plusieurs niveaux :

- Le terme « *déséquilibre thyroïdien* » apparaît alors qu'il est absent des communications initiales en France.
- Les déséquilibres thyroïdiens sont attendus pour tous les patients alors qu'en France seuls les patients à risque sont mentionnés.
- La communication introduit en **gras** qu'« *un suivi étroit est recommandé [...] confirmer que la dose reçue est toujours adaptée* », en France il est écrit en gras que « *Les modalités de prise et de suivi sont inchangées hormis pour les patients à risque pour qui un suivi spécifique et un contrôle de l'équilibre thérapeutique est recommandé* ».
- Il est bien mentionné dans la communication en Belgique de vérifier que la dose reçue est toujours adaptée.
- Il y a rappel des signes d'hypo/hyperthyroïdie qui ne sont pas dans la communication en France.
- Il est mentionné de « *veiller à ce que les patients aient reçu toutes les informations nécessaires* » alors qu'en France il est uniquement mentionné à destination des patients : « *d'informer les patients du changement de couleur des boîtes* ».

5) Les professionnels de santé et les patients utilisent des langages différents

Ce point met en relief une incompréhension entre l'ANSM et les patients. Au-delà d'une communication insuffisante, c'est la différence dans le niveau de connaissance qui semble évidente. L'ANSM a déclaré que les patients se plaignaient d'effets indésirables déjà connus. Certains sont peut-être effectivement connus pour l'autorité, les professionnels de santé mais en revanche, ils ne le sont pas forcément pour les patients. Lorsque l'on se place du côté patient, ces effets peuvent prendre une toute autre ampleur. Lorsqu'un patient tombe malade du jour au lendemain, perd ses cheveux, ressent des palpitations, il est normal de s'inquiéter. Pour mieux le comprendre, il faut prendre le cas d'un patient qui a eu un cancer de la thyroïde et qui est désormais équilibré depuis plusieurs années. Ce même patient commence ensuite à se sentir fatigué et à avoir les cheveux qui tombent de manière inexplicable. Il semble normal pour lui de se poser des questions sur sa santé, d'avoir des inquiétudes quant à un potentiel retour de la maladie. D'un point de vue du patient, il semble important de prendre en compte l'anxiété résultante d'un manque d'information ou d'un tel changement.

6) L'augmentation dans la fréquence de notification était inattendue

Comme il a été expliqué plus haut, la détection de signal est une activité qui va permettre de détecter des potentiels effets liés à un médicament. C'est donc une activité qui va être soumise à de nombreux facteurs qui peuvent influencer les résultats et bien souvent ces facteurs sont connus mais non quantifiés. Dans le cas du Levothyrox®, au-delà des effets indésirables, c'est la fréquence de signalement qui a pris tout le monde en défaut, tant est si bien qu'elle a été décrite comme : « totalement inattendue » et beaucoup se sont attachés à essayer de l'expliquer. Nous allons voir pourquoi il semble difficile de s'aventurer sur ce terrain.

(i) *La médiatisation est arrivée après le pic de notification*

L'argument de la médiatisation a notamment été utilisé pour justifier cette augmentation dans la fréquence de signalement. Il est primordial de noter que personne ne sait pas pourquoi ni comment certains patients ont mal réagi avec à la nouvelle formulation. En l'absence d'explication, il est difficile de tenter de trouver une cause *a posteriori* d'un seul aspect du problème.

L'argument de la médiatisation est d'autant plus incertain que le pic de notification a eu lieu en Mai-Juin 2017 **AVANT** le pic de la médiatisation qui a eu lieu en Août 2017, ce qui diminue fortement le crédit de cette explication.

(ii) ***La médiatisation semble mettre en avant des limites de la détection de signal en France***

Il existe un problème pour lequel il est difficile de trouver une solution : **nous ne connaissons pas les caractéristiques « normales » de la détection de signal en France**, et ici particulièrement pour le Levothyrox®. Imaginons que la détection de signal s'apparente à un test diagnostique pour une maladie (Tableau 4), ainsi en fonction du contexte et des moyens utilisés elle sera plus ou moins fiable. Pour reprendre des termes précis, nous ne connaissons pas : sa sensibilité, sa spécificité, sa valeur prédictive positive et sa valeur prédictive négative. Dans l'absolu et *a posteriori* (une fois l'analyse de causalité faite), nous pourrions dire qu'il existe quatre types de patients prenant un médicament qui vont influencer sur la notification :

- Patient A : éprouve un effet relié au produit et le déclare → Vrai positif
- Patient B : éprouve un effet relié mais ne le déclare pas → Faux négatif
- Patient C : éprouve un effet non relié et le déclare → Faux positif
- Patient D : éprouve un effet non relié et ne le déclare pas → Vrai négatif

	Relié	Non-relié	
Déclaré	Patient A Vrai positif (VP)	Patient C Faux positif (FP)	A + C
Non-déclaré	Patient B Faux négatif (FN)	Patient D Vrai négatif (VN)	A+ D
	A + B	C +D	N

Tableau 4: Tableau de contingence imaginé pour la détection de signal

Sensibilité (Se) : Probabilité que l'effet soit déclaré s'il est relié

$$\rightarrow Se = \frac{VP}{VP+FN}$$

Spécificité (Sp) : Probabilité que l'effet ne soit pas déclaré s'il est non-relié

$$\rightarrow Sp = \frac{VN}{VN+FP}$$

Valeur prédictive positive (VPP) : Probabilité que l'effet soit relié s'il est déclaré

$$\rightarrow VPP = \frac{VP}{VP+FP}$$

Valeur prédictive négative (VPN) : Probabilité que l'effet ne soit pas relié s'il n'est pas déclaré

$$\rightarrow VPN = \frac{VN}{VN+FN}$$

En ce qui concerne la notification globale des effets, nous pouvons en déduire deux définitions :

Pourcentage de notification (PN) : Pourcentage de cas rapportés

$$\rightarrow PN\% = \frac{VP+FP}{FN+VN+VP+FP} \times 100$$

Pourcentage de notification positive (PNP) : Pourcentage de cas rapportés reliés au médicament

$$\rightarrow PNP\% = \frac{VP}{FN+VN+VP+FP} \times 100$$

Lorsque nous connaissons ces valeurs en situation normale nous pouvons essayer de juger par comparaison de l'importance d'un facteur externe dans la déclaration des effets indésirables. Or, dans le cas du Levothyrox®, nous ne connaissons pas les valeurs normales et il existe au moins deux facteurs externes : l'effet du changement lui-même et la médiatisation.

Il semble donc par exemple difficile de juger de l'effet de la médiatisation sur la notification (PN% ici choisi arbitrairement) car pour cela il aurait fallu tout d'abord comparer : PN%_{SANS CHANGEMENT DE FORMULATION} *versus* PN%_{AVEC CHANGEMENT DE FORMULATION} pour visualiser l'impact du changement sur la notification normale. Pour ensuite comparer : PN%_{AVEC CHANGEMENT ET SANS MEDIATISATION} *versus* PN%_{AVEC CHANGEMENT ET AVEC MEDIATISATION} et ainsi, juger de l'influence de chaque facteur sur la déclaration des effets. Il n'est pas

possible de comparer PN%_{SANS CHANGEMENT DE FORMULATION} *versus* PN%_{AVEC CHANGEMENT DE FORMULATION ET AVEC MEDIATISATION} car cela mélange l'influence de deux facteurs externes simultanément sans connaître l'influence de chacun individuellement. En effet, nous ne savons pas quelle partie de la population de malade a été impactée par le changement et/ou la médiatisation.

- Le changement en lui-même peut par exemple :
 - o Augmenter VP → Il y a plus de patients qui ressentent des effets reliés et qui les déclarent.
 - o Augmenter FP → Un facteur externe est concomitant au changement.
 - o Diminuer FN → Des patients qui n'auraient pas déclaré normalement des effets reliés décident de déclarer (ex : effet plus grave ressenti).

- La médiatisation peut par exemple :
 - o Augmenter VP → Il y a plus de patients qui déclarent des effets reliés
 - o Augmenter FP → Le patient croit que son effet est dû au produit (effet négatif de la médiatisation sur la notification).
 - o Diminuer FN → Des patients qui n'auraient pas déclaré normalement décident de déclarer car ils sont informés (effet positif de la médiatisation sur la notification).
 - o Augmenter FN et donc de fait diminuer VP → L'information sur les effets est banalisée, les patients déclarent moins car c'est déjà connu.

Il est ainsi presque impossible avec les données disponibles de juger pourquoi la notification a autant augmenté, quelle partie des patients a été touchée, comment elle a été touchée et si cela l'a été par le changement lui-même, la médiatisation ou même un autre facteur.

B. Les interrogations qui alimentent la possibilité d'une crise du médicament

Au-delà de considérations réglementaires ou médicales plus évidentes, il existe de nombreuses incompréhensions, de nombreuses zones de flou qui viennent alimenter la possibilité d'une crise du médicament.

1) Une importante différence de réactivité entre 2012 et 2017

Le premier point d'interrogation est la différence dans la réactivité face à un problème. En 2012, l'instabilité du produit provoque 23 nouveaux cas par an de désordres thyroïdiens, pour cela il est effectué un changement qui concerne trois millions de patients. En revanche, en 2017, 30 000 patients se sont plaints et la reconnaissance d'un potentiel problème chez certains patients a pris du temps. Si une telle modification a été faite pour 23 patients, il semble logique de s'interroger sur une moindre réactivité lorsque plus de 1000x plus de patients présentent des signes anormaux.

2) Un très grand nombre de patients enrôlés dans l'essai de bioéquivalence

Il existe une invraisemblance qui concerne l'essai de bioéquivalence. En effet, d'un côté le choix du design a été fait strictement selon les recommandations des guidelines en vigueur en 2012, et d'un autre côté les guidelines européennes utilisées recommandent d'enrôler au moins 12 patients dans l'étude de bioéquivalence : « *The number of evaluable subjects in a bioequivalence study should not be less than 12* » (14), et le laboratoire en a enrôlé 204, soit 17 fois plus que ce qu'il est conseillé. Même si les guidelines ne sont pas précises en mentionnant « au moins 12 », il paraît étrange d'une part de choisir de prendre une telle marge de sécurité par rapport aux recommandations sur le nombre de patients et d'autre part de prendre le design le plus basique ? Des chercheurs se sont penchés sur la question.

Le nombre de patients enrôlés a été remis en cause dans la littérature, à au moins deux reprises. Une première fois en 2018, par le Dr Pierre-Alain Vitte, dans un billet très critique où il mentionnait : « *Comment expliquer que 204 volontaires ont été intégrés dans cette énorme étude de bioéquivalence alors que l'EMA et la FDA recommandent respectivement, des effectifs d'au moins de 16 et 24 volontaires et qu'un protocole en double aveugle n'a pas été choisi ? Si ce n'est que parce que des résultats acceptables n'ont été obtenus qu'à la fin de l'étude !* » (180). Une deuxième fois dans un article publié sur Pubmed par les chercheurs Concordet *et al.* où ils déclarent que l'utilisation d'un très grand nombre de patients annule dans le cas des MTE la protection accordée par la réduction de 0.80-1.25 à 0.90-1.11 de l'intervalle d'acceptation *a priori* (85).

3) 30 000 déclarations d'effets indésirables mais 500 000 patients qui arrêtent le produit

Un autre point perturbant est la différence entre le pourcentage de patients ayant déclarés des effets indésirables, 1.43% (environ 30 000 patients pour 40 000 EI), selon le rapport de l'ANSM et le nombre de patients ayant choisis de passer de Levothyrox NF à une alternative : 18% selon le rapport d'épidémiologie soit environ 500 000 patients. Nous ne connaissons pas connaît la raison pour laquelle ces patients ont choisi d'abandonner le Levothyrox NF au profit d'une autre molécule et pourtant cela semble être un point important. On peut légitimement se demander pourquoi des patients qui ont déjà effectué un premier changement en passant de l'AF à la NF décideraient d'en faire un supplémentaire vers un produit qui ne sera pas forcément bioéquivalent au leur. Surtout lorsque de nombreux patients se plaignent justement de la difficulté de retrouver un équilibre des dosages lors d'un changement. Cela entraîne une multitude d'interrogations. Sont-ils des patients équilibrés ? Et dans ce cas pourquoi changer surtout huit mois plus tard ? Simple coïncidence ? Peur due à la médiatisation ? Par déception envers le laboratoire ? Ou simplement pour ne plus avoir à se poser de question sur le produit ? Ont-ils des difficultés à s'équilibrer ? Si oui, est-ce associé à des effets indésirables ?

Ce sont beaucoup de questions qui restent sans réponse. Il paraît étrange d'avoir 500 000 patients qui décident d'abandonner le Levothyrox NF au profit d'une alternative à risque de déséquilibre et qu'en parallèle on ne recense « que » 30 000 déclarations. On constate un véritable écart entre des effets dits connus, attendus pour une minorité, déclarés par une minorité de patients et le nombre réel de patients choisissant de changer de spécialité une seconde fois.

4) Le risque clinique était connu

De manière générale, le risque clinique avec les MTE est quelque chose de connu. Dans l'étude de Merck évaluant le respect des limites de spécifications de la nouvelle formulation, il est spécifiquement mentionné que : « *Small levothyroxine (L-T4) dose changes can lead to significant clinical effects* ». D'un côté, le changement de formulation induit des variations dans la dose et d'un autre côté il est écrit dans les essais cliniques qu'une faible variation entraîne très probablement des effets cliniques significatifs. On peut donc se poser la

question de savoir si les moyens mis en place autour du changement de formulation ont été suffisant au regard de certains risques qui semblaient attendus.

5) Un possible risque cardiovasculaire ?

Le rapport épidémiologique de l'ANSM contient des données intéressantes, sur le plan cardiovasculaire. En effet, on constate dans la population ayant pris la NF par rapport à la population sous AF, une augmentation, du risque de la consommation :

- D'antihypertenseurs de **+3%** (+7% par rapport à la population témoin)
- D'anticoagulants de **+ 21%** (+3% par rapport à la population témoin)

Pour les patients du groupe NF 2017 ayant **changé/arrêté le traitement**, on constate une augmentation du risque de consommation : **+5%** d'antiarythmiques, **+6%** d'antiagrégants plaquettaires, **+9%** d'antihypertenseurs. Pour les patients **ayant continué le traitement** le constat est le même, une augmentation du risque de consommation de **+3%** d'hypolipémiants, **+8%** d'antihypertenseurs, **+24%** d'anticoagulants. On semble constater une perturbation de la prise de traitements des pathologies cardiovasculaires dont l'origine peut être diverse : interaction médicamenteuse, exacerbation de manifestation cardiaque, échappement du traitement, simple précaution du médecin, *etc.* **En outre, on constate pour les patients ayant arrêtés la NF, une augmentation du risque de +9% d'hospitalisation due à une pathologie de l'appareil cardiovasculaire.**

Si tous ces risques ne sont pas nécessairement cumulables par patient, il serait intéressant de savoir comment sont répartis ces risques, combien de patients ont cumulé une ou plusieurs augmentations et quelles étaient leurs caractéristiques mis à part celle d'avoir arrêté/changé de traitement. **Les patients ayant des pathologies cardiovasculaires faisant partie de la catégorie des patients à risque, on peut se poser la question de savoir comment cette population de patients a répondu au traitement.**

6) Le risque allergique

Il est intéressant de noter que la communication et les mesures de gestion de risque ont été effectuées en s'appuyant sur des effets dits attendus. Un des avantages de la nouvelle formulation mis en avant est que le lactose a été remplacé par du mannitol et de l'acide citrique car il est non toléré par certains patients. Or certains patients peuvent ne pas supporter

le mannitol (181) (182) (183) ou encore l'acide citrique (184). Certains peuvent être allergiques ou intolérants, il faut donc faire attention.

Le risque allergique doit être pris en compte lors de l'introduction d'un nouveau médicament. Cette notion a été récemment publiée dans la revue anglaise Prescriber : « *Clinicians should always consider excipient-associated disease exacerbation or intolerance when reviewing hypothyroid patients with new unexplained changes in symptoms or thyroid function* » (185). Le rapport final mentionne une augmentation du risque de la consommation de corticoïdes et d'antihistaminiques (de +3% à +19%) et une possible (non statistiquement significative) augmentation de l'hospitalisation due à un choc anaphylactique qui pourraient appuyer ce fait. La responsabilité des excipients dans l'apparition de symptômes lors d'un changement de spécialité de lévothyroxine ne doit pas être négligée. Cela s'est retrouvé dans l'importance des manifestations allergiques présentées par les patients en Nouvelle-Zélande et au Royaume-Uni. En Nouvelle-Zélande, le MARC avait conclu, après les événements, qu'il était nécessaire d'avoir une autre source d'approvisionnement pour les patients présentant des symptômes non spécifiques à apparition courte et difficilement attribuable à un dérèglement thyroïdien.

Le risque allergique existe toujours, en France, l'hypothèse d'une intolérance ou de réaction allergique avec la nouvelle formule pourrait être considérée.

IX- Les difficultés chroniques de l'industrie de la santé

Nous l'avons dit au début de ce travail, pour qu'il y ait crise, il faut aussi un terrain sous-jacent. Les crises du Levothyrox® en France et à l'étranger font remonter à la surface une difficulté de notre industrie de la santé : le manque de circulation des informations. Cette absence de communication réside principalement dans le fait que l'industrie de la santé s'appuie sur des modèles anciens et n'évolue parfois pas assez vite. Depuis plusieurs siècles, la santé est basée sur des concepts simples : un patient est malade, il va voir un médecin (guérisseur, chirurgien ou mire, *etc.* selon l'époque) qui diagnostique une maladie, le patient prend un traitement curatif ou chronique, et reste suivi par son médecin.

Les années ont passé, le schéma est resté le même, malgré de légères variations en fonction des pays telles que la vaccination par les pharmaciens par exemple. Ce qui a changé en revanche, c'est la multiplicité des patients, des traitements, des connaissances sur le corps,

des médicaments et le développement de nouveaux corps de métier (qualité, pharmacovigilance). Le problème réside dans le fait que cette accumulation de changements peut finir par faire plier le système établi. Cela se manifeste par des situations de crises que l'on essaie de résoudre en ne traitant parfois que les symptômes.

La situation en France permet d'observer ces difficultés à plusieurs niveaux.

A. Un système de pharmacovigilance qui pourrait encore être amélioré

Le changement de formulation nous amène à penser à des potentielles limites de notre système de surveillance des médicaments en France.

Il est question de la pharmacovigilance comme d'une discipline indispensable et pourtant les actions pour sa mise en œuvre semblent parfois limitées. Il y a une inadéquation entre l'importance de la surveillance après la mise sur le marché (post-marketing) et les moyens mis en place pour récolter les informations. Il faudrait essayer d'inverser la tendance. C'est-à-dire mettre en place des systèmes de manière à augmenter les chances d'avoir des informations plus précises, complètes pour en déduire le maximum de choses et éviter d'être amené à une extrapolation et sous-estimation de certains risques.

Il semble donc possible d'envisager certains changements dans la pharmacovigilance car on constate des retards par rapport à l'actualité, la technologie, l'évolution de la santé et de la e-santé. Dans un monde de plus en plus connecté où tout va de plus en plus vite la pharmacovigilance risque de faire face à certaines limites.

Pour briser ce paradigme, il faudrait, dans l'idéal, essayer de ne plus prendre certains biais comme acquis mais d'essayer de les réduire, voire les caractériser. Un des axes de travail pourrait être de tenter de minimiser la perte d'information en amont en s'attaquant aux biais de déclaration, notification, codage, *etc.*

1) La pharmacovigilance post-marketing

Le développement des médicaments est composé de plusieurs phases principales :

- Recherche fondamentale.
- Evaluation préclinique.

- Evaluation clinique (Phase I, II et III).
- Autorisation de Mise sur le Marché.
- Commercialisation.

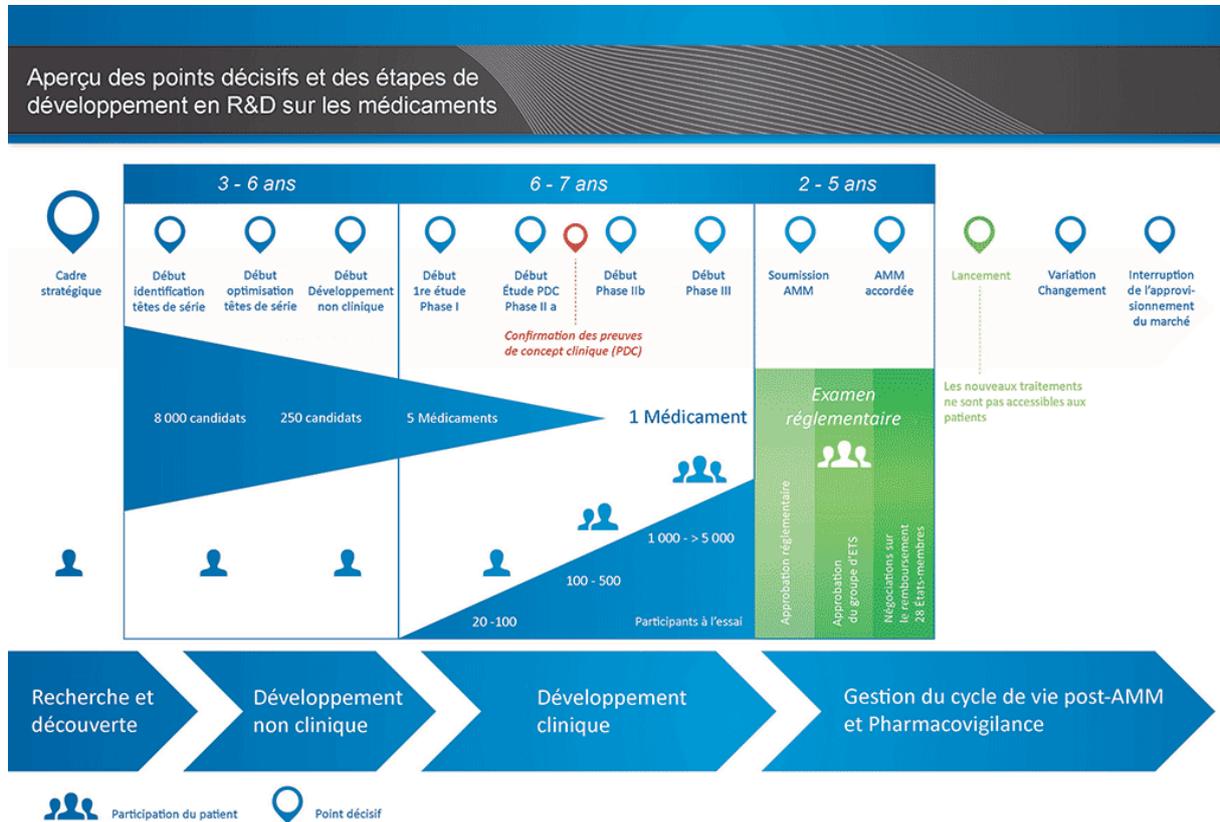


Figure 16: Processus de développement des médicaments (186)

La pharmacovigilance est présente principalement après la mise sur le marché. Durant les essais cliniques, elle est aussi présente, et sert, en collaboration avec d'autres domaines, à mettre en évidence les effets indésirables attendus du médicament (en fonction de ses caractéristiques, de son profil toxicologique mis en avant dans les études précliniques, *etc.*). En effet, le médicament est testé sur des populations extrêmement sélectionnées et réduites la plupart du temps : de quelques dizaines à quelques milliers d'individus. Ainsi, un effet indésirable qui se manifesterait chez par exemple 1 personne sur 5000 sera difficilement détectable.

Une fois commercialisé, le produit commence sa « vraie vie ». Il n'est plus étudié sur un échantillon mais sur la population générale. De nombreux chercheurs vont se pencher sur le sujet, décortiquer ses effets, multiplier les essais. Le profil des patients sera aussi très

variable. C'est là qu'intervient la surveillance après la mise sur le marché. Le problème est que c'est cette surveillance qui donne accès à une majorité d'information sur le produit mais c'est celle qui est parfois le moins maîtrisée. Loin des essais cliniques et de l'encadrement des praticiens et hôpitaux, la pharmacovigilance perd en force et précision. Comme nous l'avons expliqué précédemment, les biais de la pharmacovigilance peuvent être multiples, et notamment en détection de signal qui est la base de la surveillance post-marketing. Cela n'enlève rien à l'importance de cette pratique, il faut peut-être penser à d'adapter le système.

Les patients sont de plus en plus nombreux et face à eux des praticiens ont de moins en moins de temps pour approfondir. La preuve en est de la création du diplôme de patient-expert qui permet au malade de renforcer, d'approfondir ses connaissances sur sa maladie et d'en faire profiter d'autres patients. Il faut faire face à la réalité : les praticiens n'ont pas le temps de tout déclarer. En effet, pour un PS qui veut déclarer un effet cela prend un temps considérable. Nous nous sommes livrés à l'exercice via le formulaire disponible sur le portail de l'ANSM, pour le remplir correctement, avec suffisamment d'information cela nous a pris environ vingt minutes pour un seul effet indésirable. D'autant plus qu'il faut encore imprimer, envoyer le formulaire et répondre si besoin aux demandes d'informations complémentaires pour le suivi du cas. Si l'on multiplie cela par le nombre de patients et d'effets on comprend vite pourquoi les praticiens sont débordés et ne prennent parfois plus le temps.

La pharmacovigilance pourrait être encore repensée et cela passerait, par exemple, par un accès facilité à la déclaration et une vraie formation. Comme le fait d'expliquer que chaque terme est important, que la chronologie l'est aussi, *etc.* En résumé, il faut identifier les points essentiels pour une analyse de cas et transmettre cette connaissance aux déclarants afin qu'ils saisissent la finalité de leur déclaration.

Il existe déjà en France un portail officiel pour déclarer un EI qui contient beaucoup d'explications sur l'importance de déclarer, mais en général une personne qui se rend sur ce site a déjà dans l'intention de rapporter l'effet (187). Cette communication devrait donc aussi se faire en amont, par les autorités compétentes auprès des professionnels de santé pour qu'ils transmettent l'information, et pourquoi pas directement auprès des patients.

Il semblerait que la pharmacovigilance et la médecine évoluent dans deux directions opposées. La première est contrainte à l'analyse de masse avec toutes les difficultés que cela

implique, la seconde propose des thérapies médicamenteuses de plus en plus ciblées, voire génomiques en cherchant à réduire les biais inter et intra-individuels. Il faut se poser la question de savoir comment la pharmacovigilance pourrait s'adapter pour le patient et c'est sûrement « via » le patient qu'une solution durable pourra être trouvée.

2) Le patient au cœur de la pharmacovigilance

Il est crucial de le rappeler, le noyau de la surveillance c'est la notification des effets. C'est pour cela qu'il existe des lois obligeant les praticiens à déclarer les évènements indésirables qui leur sont rapportés par les patients. Mais dans la pratique, comme nous l'avons vu, c'est assez compliqué et cette sous notification est un problème majeur en pharmacovigilance.

Les patients sont bien souvent les premiers à se plaindre en cas de scandale sur un produit, à raison, car ils sont les premiers concernés. Les laboratoires sont sous pression lors de la commercialisation car la santé est un business et d'un autre côté, les patients ne veulent pas être dans l'ignorance. La démocratisation de la pharmacovigilance pourrait passer par :

- 1) Inclure le patient en tant qu'acteur majeur de sa santé.
- 2) Faire comprendre aux laboratoires et aux malades que ces derniers ont un rôle clé.
- 3) Donner véritablement aux patients la possibilité de mettre en place cette responsabilité.

Comme nous l'avons vu précédemment, pour être valide un cas de pharmacovigilance doit comporter 4 informations au minimum (158) :

- Un rapporteur identifiable
- Un patient identifiable (qui peut aussi être le rapporteur)
- Un effet indésirable
- Un médicament suspect

Il existe cependant de nombreux sites (MeaMedica par exemple), réseaux sociaux où des patients notent les médicaments, rapportent des effets, ce qu'ils ne savent peut-être pas c'est que ces sites ne permettent pas une validation du cas. L'identité du rapporteur ou du patient ne peut être assurée/confirmée, ce qui peut sembler logique car sinon n'importe qui pourrait saturer le système.

Les praticiens sont débordés, il faudrait donc grandement insister sur la communication et les formations pour amener les patients à déclarer, notamment dans des situations telles que le changement de formulation du Levothyrox®. Lorsque l'on discute avec les médecins ou pharmaciens, ils sont nombreux à dire officieusement qu'il y a beaucoup de situations pour lesquelles ils ne déclarent pas.

3) E-santé et e-pharmacovigilance

Dans un monde où la contrefaçon fait rage et engendre des pertes financières substantielles l'industrie est apparue avec une solution de traçabilité : le QR Code/Flashcode. Chaque boîte de médicament est maintenant tracée, on peut tout savoir sur sa provenance ce qui a permis d'améliorer grandement la démarche qualité des laboratoires.

Pourquoi ne pas pousser le concept plus loin et l'étendre à la pharmacovigilance ? Il serait possible de créer une application où le patient scanne son produit et peut ainsi directement déclarer son effet indésirable au laboratoire ou à l'autorité de santé. Nous pouvons imaginer un système similaire aux essais cliniques, en aveugle. Le patient aurait à créer un profil connecté au numéro de sécurité sociale, qui lui donnerait un identifiant, mais les données personnelles du profil ne seraient pas visibles par la personne en charge de recueillir la déclaration. Cette dernière pourrait toujours interagir avec le déclarant via l'application, pour un suivi par exemple, sans avoir besoin des informations personnelles du patient : identité, contact, *etc.* Ainsi, la validité du cas serait assurée par le fait même d'être enregistré via l'application et la confidentialité des données aussi. Il serait aussi possible d'imaginer que cette application soit connectée au système MedDRA de façon à aider les déclarants, à l'aide par exemple de la saisie semi-automatique.

En incluant d'autres options, telles que la possibilité d'ajouter une pièce jointe (rapport d'examen, photo de la lésion, *etc.*) ou la confirmation complète/partielle par le médecin traitant/pharmacien par exemple. Il serait pour cela possible d'imaginer l'envoi d'une notification spécifiant que tel patient a soumis un cas, que le praticien (médecin traitant ou appartenant à une entité spécialisée) peut relire entièrement ou simplement confirmer (en fonction des choix du patient) de manière à rajouter une validation médicale.

Une autre fonction essentielle serait pour le patient, d'avoir un historique de ses déclarations et la possibilité de modifier/mettre à jour la déclaration. Cela permettrait la facilitation du suivi des évènements indésirables qui est une tâche ardue et encore moins effectuée que les déclarations initiales. Cela entrainerait un gain de temps considérable, une uniformisation des déclarations ainsi qu'une modernisation de la pharmacovigilance. Il pourrait sembler utile qu'une telle approche soit envisagée autour d'un colloque rassemblant des experts des différents domaines de la pharmacovigilance, des médecins, des autorités de santé et des patients.

Un outil validé, compris par tous est la clé du futur de la pharmacovigilance. Cependant, là encore, ces difficultés que l'on rencontre en pharmacovigilance sont aussi le reflet de problèmes plus larges qui concerne l'industrie de la santé en général.

B. La rupture patient-industrie : la confiance à la clé

C'est en s'intéressant aux causes profondes de problèmes successifs dans le domaine du médicament que le constat est flagrant. Il y a une vraie rupture entre le patient et les industries de santé. Le premier voit bien souvent l'industrie comme des commerçants, pour qui l'objectif principal est de faire de l'argent. Les seconds, quant à eux, peuvent parfois oublier qu'au-delà des chiffres et des guidelines, il y a des malades.

Cette rupture s'articule autour de plusieurs points, tous interconnectés par la perte de confiance.

1) La méconnaissance du système et du ressenti des patients

Si nous prenons le cas de la France, il suffit d'avoir un peu travaillé en officine pour se rendre compte que beaucoup de patients ne comprennent pas les tenants et les aboutissants de l'Assurance Maladie (AM). Ainsi, tout pharmacien pourra rapporter avoir eu un patient surpris de devoir payer un ou deux euros alors que le mois dernier il n'avait rien eu à régler. La plupart des patients ne sont pas au courant des montants qu'ils auraient à payer sans l'AM. C'est un sujet difficile à aborder, car il ne faut pas prendre le risque de culpabiliser le patient, cependant c'est un sujet qui devrait être abordé. Le patient doit prendre pleinement conscience du système afin de comprendre, relativiser ou critiquer ce qui s'applique directement à lui. Il semble normal d'avoir un système de santé avec un accès à des

médicaments onéreux ainsi qu'une globale gratuité. Certaines problématiques de santé découlent directement de ce manque d'information. Comment ne pas expliquer certaines tensions, lorsque l'on sait que certains médicaments coutent des milliers d'euros, et qu'ils sont remboursés en France à 100% ? La France est un système participatif, chacun donne un peu pour aider ceux qui sont le plus dans le besoin. Plutôt que d'imposer les changements derrière l'argument de la gratuité, pourquoi ne pas plutôt expliquer concrètement les raisons de leur mise en place ? Prenons un exemple imaginaire d'une cotisation de 10 centimes sur les boites d'un antalgique pris couramment par un grand nombre de personnes. Du jour au lendemain, les patients vont devoir payer 10 centimes, alors ils vont demander pourquoi, se plaindre pour certains, *etc.* Si nous leur expliquons que cette petite participation va permettre de financer la mise sur le marché français d'un anticancéreux permettant de sauver la vie d'autres patients alors nul doute que la majorité comprendra.

Le patient est acteur de sa santé, mais comme il ne possède pas la connaissance nécessaire, il se repose sur les praticiens de santé publique dont c'est le métier. Il en va de même dans la vie de tous les jours, quand il s'agit d'un domaine qui nous est inconnu, nous pouvons faire appel à une personne qui nous fournira ce service. La difficulté avec la santé c'est que cela entraine des conséquences directes sur notre corps, il est donc normal d'être plus méfiant.

C'est un rôle primordial de notre système de santé : avoir la confiance des patients et réciproquement. Car nous avons de la chance d'être dans un pays qui couvre de nombreuses dépenses médicales, le système de cotisation permet d'avoir accès à une offre de soins très large et surtout avec des médicaments innovants. Le but : offrir le meilleur parcours de soins possible aux patients. Ce n'est pas quelque chose que l'on peut réfuter, mais encore faut-il permettre aux patients de s'en rendre totalement compte.

La difficulté avec la confiance est d'accepter que ce n'est pas quelque chose qui nous est dû. En France il faut se rendre à l'évidence cette confiance est brisée, il faut donc s'atteler à la rétablir et non à ignorer les patients, cela contribue à creuser le fossé.

2) Méfiance des génériques

Autre idée préconçue développée précédemment qui illustre parfaitement cette méfiance : le cas des génériques. C'est toujours un immense problème en France depuis le postulat imposé aux patients : « c'est la même chose ». Le problème est que scientifiquement parlant ce n'est pas tout à fait correct, c'est une vision simplifiée et vulgarisée qui trouve ses limites dans les crises où les patients recherchent l'information plus profondément et/ou dans le cas de situation extrême comme les MTE. Cela entraîne une inadéquation entre la réalité scientifique et le discours.

Pour grandement simplifier, il vaut mieux dire : « c'est quasiment la même chose et aura le même effet dans 98% des cas, « revenez nous voir au moindre souci » que « c'est exactement la même chose, ne vous inquiétez pas ». On peut aussi dire que « le générique vous ira peut-être mieux », il ne faut pas oublier que cela peut être dans les deux sens aussi, c'est un point rarement abordé.

Le patient n'est pas idiot, le priver *a priori* d'explication sous couvert de son inaptitude à comprendre et le priver du choix de l'utilisation de cette connaissance peut revenir à faire de lui un patient non éclairé dans le sens où il n'aura *a fortiori* pas accès à cette connaissance.

Cette méfiance du produit s'étend donc logiquement ensuite à ceux qui fournissent les médicaments : les industriels.

3) Méfiance des industries

Il est courant d'entendre l'association de « complot » et « laboratoire » dans la bouche des patients. Plus les années passent et plus les crises de médicaments s'accumulent, chacune venant ajouter un argument supplémentaire à la thèse « les industries se moquent des patients ». Au-delà de la santé, derrière l'industrie en général, il y a de l'argent, et quand il y a de l'argent, il y a bien souvent des non-dits. Les enjeux pour les industriels sont énormes, les sommes d'argent engagées souvent colossales. Il n'est donc pas rare de lire des articles ou voir des condamnations d'industriels qui n'ont pas tout à fait respecté les lois, voire les ont tout simplement contournées. Ainsi, années après années, crise après crise, la confiance s'effiloche.

4) Le manque de moyens de contrôle

Dans le monde pharmaceutique, et particulièrement en France, les autorités de santé sont débordées. Lorsque l'on a travaillé à l'ANSM, on se rend compte que le manque de moyen est important, les dossiers sont de plus en plus nombreux et le temps pour y répondre se raccourcit. D'un côté, l'ANSM subit la pression des laboratoires qui veulent des réponses, informations sur leurs demandes (qui sont extrêmement nombreuses car multipliées par le nombre d'industries). De l'autre côté, l'ANSM a une pression morale et scientifique : cela concerne des êtres humains.

Le résultat de ces difficultés est que les autorités sont obligées de faire confiance aux industries sur de nombreux points et n'ont pas toujours le temps de creuser plus loin le dossier. Par exemple, les autorités n'ont pas toujours le temps d'imaginer des scénarios plus avancés qui feraient que même si la demande est valide selon les normes, elle pourrait conduire à une situation compliquée. Autrement dit, les autorités n'ont pas toujours le temps d'anticiper d'autres limites que celles fournies par le laboratoire. Quand une situation de crise survient, non seulement, cela attise les animosités envers les industries, mais aussi, envers les autorités. Or, ne plus avoir confiance en l'autorité revient à douter de tout le système, ce qui semble récurrent dans la santé.

C. Ré/établir la confiance

Comme dans beaucoup de situations, la communication est la clé et doit se faire dans les deux sens. Les industries du médicament doivent comprendre qu'elles ne sont pas dans leur droit absolu et qu'elles travaillent pour le patient. Comme le dit l'adage commercial : le client est roi. Le « client » doit lui aussi comprendre que la santé n'est pas une science exacte et qu'à partir du moment où il y a une variable humaine, tant chez les fabricants que les patients, une erreur peut survenir. L'industriel lui, doit comprendre, qu'à partir du moment où il y a une erreur il y a jugement et parfois sanction. L'erreur est humaine, ce n'est pas pour autant qu'il ne faut pas l'évaluer. Cela fait partie du jeu, si quelque chose est mal fait, il faut accepter la critique et assumer les conséquences. C'est une chose qui semble se perdre, on entend régulièrement les mêmes réponses telles que : nous avons suivi les guidelines, nous n'avons rien fait de mal, nous avons fait tout ce qui était en notre pouvoir. À cela, la première réponse qui nous vient à l'esprit est non, car sinon il n'y aurait probablement pas de crise.

Les guidelines sont des outils établis par la communauté internationale dans un but d'harmonisation, d'assurer un minimum requis dans divers domaines. Cependant, même si elles font office de référence, elles n'ont pas pour vocation d'imposer des pratiques immuables, mais d'établir à un instant « t » une base validée sur laquelle tout le monde peut s'appuyer. Il faut garder à l'esprit que la science, et notamment celle du vivant, est un domaine en perpétuelle évolution et que chaque jour de nouvelles connaissances peuvent venir remettre en cause notre travail. La santé est une science avec une application concrète et pourtant ses rouages semblent des plus abstraits au public. Cela a pour conséquences d'entraîner de la suspicion car le réflexe humain est de se méfier de ce qu'il ne connaît pas.

Les axes d'amélioration pour ré/établir cette confiance sont multiples, mais s'il en est un à retenir c'est la communication transparente car tout en découle.

Pour reprendre l'exemple de la France, il pourrait sembler judicieux d'implémenter dans le parcours scolaire une matière, un programme (en Education Civique par exemple) reprenant les points essentiels à la compréhension de notre système de santé : le remboursement, qu'est-ce qu'un médicament, en quoi est-ce cela comporte des risques tout comme le fait de se soigner avec des plantes, *etc.* Toutes ces questions auxquelles les patients font face et auxquelles les praticiens répondent ponctuellement.

A l'image des médias qui s'emparent régulièrement de sujets de santé (en bien ou en mal), la santé a besoin d'un canal de communication pertinent et efficace à travers lequel les patients puissent avoir confiance. Cela est normalement le rôle d'une autorité de santé, de l'État afin de protéger ses habitants. Un pays en bonne santé est un pays productif, compétitif, et donc qui a tout à gagner.

X - CONCLUSION

A. Rappel du contexte et de la démarche de thèse

En Avril 2017, cinq ans après avoir reçu une lettre de l'ANSM exigeant un changement de formulation, le laboratoire Merck commercialise le Levothyrox® Nouvelle Formulation sur le marché français. Malgré des communications auprès des professionnels de santé et l'assurance que le changement n'impactera pas les patients, l'ANSM et Merck sont pris de court devant l'importance du nombre de remontées d'effets indésirables par les patients. Le discours de la part du laboratoire et de l'autorité est cependant très clair, il n'y a pas eu d'erreur, il n'y a pas eu de complot. Pour le laboratoire, il n'y a pas de défaut d'information envers les patients, l'ANSM admet que la communication n'était pas irréprochable, certains rapports viennent appuyer dans ce sens, la crise de communication est l'explication adoptée par la majorité. Cependant, il reste encore de nombreuses zones d'ombres et certains patients attendent toujours des explications, que ni le laboratoire ni l'ANSM n'ont pu fournir. En cette année 2019, trois rapports majeurs sont sortis successivement et ont remis le sujet dans l'actualité :

- Le premier article de Concordet *et al.* qui met en avant certaines limites dans l'essai de Merck ayant permis la détermination de la bioéquivalence : malgré une bioéquivalence moyenne démontrée, 50% des patients avaient des résultats individuels en dehors de l'intervalle bioéquivalence.
- Le rapport final de l'ANSM qui conclut à une absence de problèmes graves avec le Levothyrox® NF.
- Le second article de Concordet *et al.* qui affirme que le nombre de patients inclus dans cette étude de bioéquivalence annule les sécurités des guidelines. Ces sécurités ont été mises en place spécifiquement pour éviter les problèmes lors de la détermination de la bioéquivalence pour les Médicaments à Marge Thérapeutique Étroite.

La démarche de thèse était d'aborder à la question suivante, la crise était-elle de communication ou du médicament ? Nous avons essayé de répondre à cette interrogation à travers plusieurs sous-axes qui définissent le plan de ce travail : les précédents existants, comment a été déterminée bioéquivalence, son impact sur l'interchangeabilité du Levothyrox® en France, les limites possibles de la pharmacovigilance et des rapports de

l'ANSM, la qualité des communications, les nombreuses incohérences du dossier et enfin les possibles causes sous-jacentes.

B. Résultats, observations et réponse à la question initiale

Le changement de formulation du Levothyrox® en France semblait, au vu des mesures mises en place, assez simple pour le laboratoire et l'ANSM et pourtant la réalité est toute autre.

C'est lorsque l'on essaie de répondre aux questions de pourquoi et comment on en est arrivé là, que l'on se rend vraiment compte de la difficulté de l'analyse. Les domaines impactés sont multiples, les avis divers et divergents, mais surtout, on ne comprend pas. À l'image de la différence entre le nombre de signalements conduisant à un changement majeur et la faible réactivité malgré le nombre de signalement pendant les mois qui suivent le changement, dont la fréquence est décrite comme inattendue alors que les effets en eux même étaient attendus. Ce changement de formulation l'a montré, la France n'est pas toujours au point lorsqu'il s'agit de transmettre l'information jusqu'aux patients. Néanmoins, ce ne sont pas tant les moyens mis en place qui ont véritablement failli mais plutôt l'incompatibilité entre le contenu du message envoyé et la réalité de certains patients, et même la réalité pharmaceutique du changement.

La stabilité du produit a été remise en cause du fait d'une perte de principe actif au cours du temps. Ainsi, la correction de cette stabilité entraîne logiquement plus de produit dans les nouveaux comprimés que dans les anciens, sinon à quoi bon effectuer un changement d'une telle ampleur ? Cette information n'est pas présente dans les communications à destination des professionnels de santé, pourtant les seuls pouvant prévenir les patients et prendre les mesures adéquates.

Le premier choc de la notification passé, on aurait dû entrer dans une phase d'écoute et de critique, cela n'a pas été directement le cas, l'ANSM et le laboratoire ont d'abord eu la même défense : tout a été fait correctement et dans le respect de la réglementation. C'est une véritable discussion de sourds, l'autorité a dit qu'il n'y aurait pas de problème et publie des rapports allant dans ce sens, les patients, eux, montrent leur souffrance et essaient de trouver des arguments pour le démontrer. A partir de là, nous pourrions effectivement définir une crise de communication : l'information a mal été transmise initialement et ensuite le dialogue

est impossible. Toujours est-il que plus on cherche des explications, plus le nombre d'éléments troublants augmente : les précédents à l'étranger, l'essai de bioéquivalence plusieurs fois remis en question, les guidelines qui évoluent juste après la fin de l'essai et la difficulté de remise en question.

Une première observation se trouve dans les rapports de l'ANSM et notamment le rapport d'épidémiologie. D'une part, il aurait été possible de choisir d'autres critères, et d'autre part, dans les chiffres du rapport on constate des aspects intéressants mais peu exploités pour la recherche d'une explication : 500 000 patients qui délaissent le produit alors que « seulement » 30 000 ont déclaré des effets, les données sur le risque cardiaque, *etc.*

Une deuxième observation primordiale est l'inadéquation entre trois facteurs : la propre histoire française avec le Levothyrox®, les moyens mis en place et la réalité du changement. En France, depuis 2009 et les problèmes de générique du Levothyrox®, les pharmaciens officinaux ne substituent pas automatiquement le Levothyrox® qui est d'ailleurs bien souvent accompagné de la mention « Non-Substituable ». Cela traduit une vérité, reconnue par l'ANSM et le laboratoire, qui est que pour les patients la substitution d'une spécialité à un générique induit des perturbations, l'équivalence thérapeutique n'est pas assurée malgré la bioéquivalence, le médecin doit donc prendre cette décision. Or, dans le cas de la nouvelle formulation, c'est proprement une substitution automatique qui a été faite pour les patients, sans le consentement du médecin/patient ni la possibilité de retour en arrière. Cette substitution a été faite alors que des perturbations étaient très probablement attendues du fait des corrections de stabilité. L'argument de la bioéquivalence n'est ici que limité, d'autant plus que les auteurs Concordet *et al.* ont remis en question la construction de l'essai lui-même qui ne permettait pas de démontrer correctement la bioéquivalence pour les MTE. Les guidelines n'assurent pas que la bioéquivalence entraîne une interchangeabilité pour les patients déjà traités (substitution), et en France depuis 2009, la substitution du Levothyrox® ne se fait pas du fait du risque de non équivalence thérapeutique (malgré la bioéquivalence). Pourtant, avec la nouvelle formulation, cette substitution a été faite en parallèle d'une information incomplète, voire incorrecte sur certains points, transmise professionnels de santé.

Une troisième observation concerne l'analyse des déclarations de cas. Le manque de communication n'a pas permis de prendre les informations suffisantes et primordiales en

pharmacovigilance : chronologie, rechallenge/dechallenge, dose, indications, *etc.* Dès lors, après le changement, la moitié des déclarations se sont retrouvées incomplètes et donc inutiles pour permettre une quelconque conclusion. La sous-déclaration en pharmacovigilance fait que c'est aussi au patient de prendre en charge sa déclaration. Cela se retrouve dans les crises du Levothyrox® où la plupart des déclarations sont faites par des patients. Cependant, d'une part le patient n'a pas une connaissance médicale reconnue et d'autre part il n'a pas été prévenu en amont pour pouvoir noter précisément son évolution avec la nouvelle formulation.

Pour saisir la portée du changement de formulation du Levothyrox® il faut comprendre deux choses. La première est qu'il y a eu une véritable crise de communication, tout le monde s'est mis d'accord là-dessus. La mauvaise communication en amont, pendant et après le changement a été un fiasco, qui sera peu à peu identifiée comme une crise notamment via « *le rapport sur l'amélioration de l'information des usagers et des professionnels de santé sur le médicament* » (188). La seconde est l'importance de l'absence d'explication. On ne sait pas ce qu'il s'est passé, on ne peut que théoriser. C'est ce point qu'il est primordial de garder en tête. Il est donc très difficile de trouver des explications.

Tout ce que l'on sait c'est que les antécédents n'ont pas été pris en compte, que certains risques n'ont pas été investigués plus profondément (bioéquivalence, patients à risque, *etc.*), et qu'une communication non alarmante a été choisie. Ce choix de communication a empêché le recueil de données constructives qui auraient pu innocenter tout comme incriminer le médicament. Ce choix a enlevé la possibilité d'avoir une véritable explication. Il s'agit ici de dire que les manquements sur la communication ont créé une situation pour laquelle l'analyse des causes est extrêmement compliquée voire impossible.

C'est en cela que l'on pourrait être amené à dire qu'il y a eu une crise du médicament. Au-delà des questions de tolérance du produit, au-delà de la causalité entre le produit et certains effets, le manque de communication sous-jacent a entraîné l'impossibilité d'évaluer les conséquences réelles chez les patients lors du changement. Ces conséquences du changement de formulation du Levothyrox® ne peuvent pas être comparées à celles du Mediator® par exemple, ce sont deux situations différentes. Pour le Levothyrox®, les données ne sont pas concluantes et doivent encore être étudiées par des spécialistes afin d'établir de manière claire et indépendante l'impact sur les patients ou du moins certains patients. L'accumulation de risques, de détails, d'incertitudes, d'oublis semble avoir conduit,

à la manière du modèle de Reason, à une situation que nous pourrions définir comme une crise du médicament telle que décrite en introduction, à savoir la « *survenue de phénomènes affectant la santé des populations et comportant souvent une part d'incertitude* ».

C. Limites et perspectives

1) Limites

Ce travail de thèse est basé sur les informations disponibles au moment de son écriture, surtout des informations que nous avons pu trouver, qu'on a bien voulu nous fournir et malgré toute notre implication il est possible que certaines informations aient pu échapper à notre recherche. Ce travail représente aussi notre point de vue, en tant que pharmacien en pharmacovigilance, et comme nous l'avons dit à plusieurs reprises notamment à propos de la détermination de la bioéquivalence : il existe des domaines où les avis divergent selon les chercheurs. Ce travail de thèse n'a pas pour but de déterminer les causes des problèmes car pour cela il faut effectuer des analyses beaucoup plus poussées (médicales, pharmacologiques, *etc.*). Il n'a pas pour but non plus de désigner un responsable d'un point de vue judiciaire. Ce travail a pour but de mettre en lumière de nombreuses incohérences qui justifient l'inquiétude des patients, qui pourraient justifier une enquête plus approfondie, qui permettront peut-être d'aider à trouver une explication et surtout qui permettront peut-être une certaine remise en question.

2) Perspectives

Des crises comme celle du Levothyrox® doivent entraîner une remise en question, un questionnement profond sur les raisons sous-jacentes d'un tel emballement. Ici, nous avons abordé plus précisément la pharmacovigilance car elle a joué un rôle primordial dans la crise du Levothyrox®. Elle a été l'outil mis en place pour surveiller après la mise sur le marché, mais elle s'est montrée limitée dans cette situation. La pharmacovigilance est un outil indispensable, car elle permet de faire remonter aux autorités, aux laboratoires, des informations importantes sur le devenir du médicament dans la population. Il faut comprendre que pour le Levothyrox®, c'est le manque d'information dans les cas, le nombre de rapports incomplets qui ont limité l'analyse et la conclusion des rapports de pharmacovigilance. Les patients ne sont pas formés, les professionnels de santé débordés, la pharmacovigilance travaille bien trop souvent avec des données limitées. Il faut faire attention, dans une situation où la notification est inhabituelle, à ne pas réduire le phénomène à un impact d'un seul facteur

car il y a un risque de rater un vrai signal. La sous-notification est un problème majeur car en situation de crise, le système est dépassé par le nombre de déclarations. La méconnaissance du vrai taux de déclarations, dans le cas du Levothyrox®, entraîne des difficultés à caractériser la situation et à identifier des éléments de réponse.

Il faudrait envisager de remettre le patient au cœur de la pharmacovigilance et de manière plus générale au cœur de la santé car elle a trop longtemps été un domaine obscur réservé à l'élite. Améliorer le nombre de déclarations peut faire peur car les professionnels craignent souvent d'avoir de multiples faux signaux, une dilution de l'information, *etc.* Il est cependant du devoir des professionnels de santé d'entendre les inquiétudes, les effets ressentis par les patients et d'investiguer pour en chercher les causes. En formant les patients, petit à petit, les informations devraient être de plus en plus pertinentes, ce qui facilitera le travail de recherche en aval. Il faudra ensuite leur donner les moyens d'utiliser ce savoir en utilisant par exemple le QR Code pour lier directement une boîte avec son effet. La sous-notification en pharmacovigilance est un véritable fléau car elle conduit à une perte de contrôle de l'information en situation de crise.

Pour conclure, nous dirons que parfois il faut rester humble et ouvert à toutes les explications. L'hypothyroïdie est une maladie lente, sournoise qui peut impacter une grande partie du corps humain ce qui fait que les signes de dérèglements pour le patient sont multiples et aspécifiques. Le traitement est un substitut d'hormone, il faut attendre 4-6 semaines pour une normalisation, le niveau basal d'hormones varie d'un individu à l'autre, ce sont autant de facteurs qui rendent difficile l'évaluation du patient et la détermination de la relation de cause à effet. On ne sait pas tout du corps humain, comment il réagit, les multiples facteurs qui entrent en jeu dans les effets d'un médicament selon certains individus. La preuve en est de découverte de système de fins capillaires qui permettrait de relier la moelle osseuse aux vaisseaux du périoste, qui enveloppe l'os (189) ou du potentiel rôle majeur de l'ostéocalcine dans la réaction au stress (190). Le devoir du chercheur est de remettre le savoir en question, pour vérifier régulièrement sa véracité, et le devoir du chercheur en santé est de ne pas oublier que derrière les chiffres, derrière les nombres et derrière les statistiques il y a des patients.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. JDD. Le faux scandale du Levothyrox [Internet]. lejdd.fr. 2017 [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <https://www.lejdd.fr/Societe/Sante/reg-opinion-le-faux-scandale-du-levothyrox-3497855>
2. Marie Privé. « Le Levothyrox ne met pas en danger », assure la ministre de la Santé [Internet]. Femme Actuelle. [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.femmeactuelle.fr/sante/news-sante/levothyrox-pas-danger-agnes-buzyn-ministre-sante-42800>
3. Gilbert C. Les différentes facettes des crises sanitaires. Mars 2011. (12):4.
4. CRISE : Définition de CRISE [Internet]. CNRTL. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.cnrtl.fr/definition/crise>
5. Shahid MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>
6. Nussey S, Whitehead S. The thyroid gland [Internet]. BIOS Scientific Publishers; 2001 [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28/>
7. Mullur R, Liu Y-Y, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol Rev.* avr 2014;94(2):355-82.
8. Van Beek N, Bodó E, Kromminga A, Gáspár E, Meyer K, Zmijewski MA, et al. Thyroid Hormones Directly Alter Human Hair Follicle Functions: Anagen Prolongation and Stimulation of Both Hair Matrix Keratinocyte Proliferation and Hair Pigmentation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 nov 2008;93(11):4381-8.
9. Pirahanchi Y, Jialal I. Physiology, Thyroid Stimulating Hormone (TSH). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499850/>
10. Mariotti S, Beck-Peccoz P. Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., éditeurs. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278958/>
11. Hypothyroidism [Internet]. [cité 25 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.straighthealthcare.com/hypothyroidism.html>
12. Douibi K, Settouti N. Classification Automatique de l'hypothyroïdie [Internet]. 2013 mai [cité 8 janv 2019]. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00851096>
13. Schäffler A. Hormone Replacement After Thyroid and Parathyroid Surgery. *Dtsch Arztebl Int.* nov 2010;107(47):827-34.
14. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the Investigation of Bioequivalence [Internet]. 2010 [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf

15. Le Moniteur des pharmacies. Un médicament à marge thérapeutique étroite - Porphyre n° 434 du 01/07/2007 - Revues [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. 2019 [cité 15 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/porphyre/article/n-434/un-medicament-a-marge-therapeutique-etroite.html>
16. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [Internet]. 2018 [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=320.33>
17. ANSM. Recommandations sur la substitution des spécialités à base de lévothyroxine sodique - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. <https://www.anism.sante.fr>. 2010 [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.anism.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>
18. Food and Drug Administration. Draft Guidance on Levothyroxine Sodium [Internet]. 2014 [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM428208.pdf>
19. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*. 1 déc 2014;24(12):1670-751.
20. Résumé des caractéristiques du produit - LEVOTHYROX 100 microgrammes, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>. 2018 [cité 8 janv 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68416845&typedoc=R>
21. ANSM. Etat des lieux de l'utilisation de la lévothyroxine en France [Internet]. <https://www.anism.sante.fr>. 2019 [cité 11 janv 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2771abb19e99145678d17afb57c5ae0d.pdf
22. Food and Drug Administration. Prescription Drug Products; Levothyroxine Sodium [Internet]. 1997 [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-1997-08-14/pdf/97-21575.pdf>
23. Hiltz PJ. After 46 Years of Sales, Thyroid Drug Needs F.D.A. Approval. *The New York Times* [Internet]. 24 juill 2001 [cité 27 févr 2019]; Disponible sur: <https://www.nytimes.com/2001/07/24/science/after-46-years-of-sales-thyroid-drug-needs-fda-approval.html>
24. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. FDA. 2019 [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
25. Food and Drug Administration. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations. mars 2003;26.
26. AACE, ATA, TES. AACE, TES, and ATA Joint Position Statement on the Use and Interchangeability of Thyroxine Products [Internet]. 2004 [cité 26 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.aace.com/files/position-statements/ace-tes-ata-thyroxineproducts.pdf>

27. AACE, ATA, TES. AACE/ATA/TES Joint Statement RE: FDA approval of generic levothyroxine preparations as equivalent to branded preparations [Internet]. 2004 [cité 26 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.aace.com/files/position-statements/levothyroxine.pdf>
28. Food and Drug Administration. Approved Drug Products with Therapeutique Equivalence Evaluation (Orange Book) [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services; 2019 [cité 27 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/ucm071436.pdf>
29. American Thyroid Association. ATA's Efforts Decrying FDA Levothyroxine Decision Make a Media Splash. ATA Signal. janv 2005;8(1):19.
30. Food and Drug Administration's Center for Drug Evaluation and research. FDA Acts to Ensure Thyroid Drugs Don't Lose Potency Before Expiration Date [Internet]. <https://www.fda.gov>. 2007 [cité 27 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm161259.htm>
31. Concordet D, Gandia P, Montastruc J-L, Bousquet-Mélou A, Lees P, Ferran A, et al. Levothyrox[®] New and Old Formulations: Are they Switchable for Millions of Patients? Clin Pharmacokinet. 4 avr 2019;58(7):827-33.
32. Chow S-C. Bioavailability and Bioequivalence in Drug Development. Wiley Interdiscip Rev Comput Stat. 2014;6(4):304-12.
33. Yu LX. Quality and Bioequivalence Standards for Narrow Therapeutic Index Drugs. 2011;37.
34. Na N-G. Levothyroxine for Hypothyroidism: Current Status of Biowaiver and Bioequivalence Studies. International Archives of Clinical Pharmacology [Internet]. 31 déc 2017 [cité 16 juill 2019];3(1). Disponible sur: <https://clinmedjournals.org/articles/iacp/international-archives-of-clinical-pharmacology-iacp-3-009.php?jid=iacp>
35. Micheal FN, Balamurali. Drug Interchangeability (Prescribability and Switchability) – Do We Have a Right Tool for the Assessment ? In 2015.
36. « Vivre sans thyroïde » - Forum de discussion [Internet]. <https://www.forum-thyroide.net>. 2009 [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.forum-thyroide.net/index.html?https://www.forum-thyroide.net/phpBB/ftopic28397.html>
37. Franceinfo. L'Afssaps a publié lundi la liste de 77 médicaments « sous surveillance renforcée » réclamée par le gouvernement [Internet]. Franceinfo. 2011 [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/l-afssaps-a-publie-lundi-la-liste-de-77-medicaments-sous-surveillance-renforcee-reclamee-par-le-gouvernement_220191.html
38. Caillat S. L'Afssaps met à jour sa liste des médicaments sous surveillance [Internet]. L'Obs. 2011 [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.nouvelobs.com/rue89/rue89-nos-vies-connectees/20110331.RUE1599/l-afssaps-met-a-jour-sa-liste-des-medicaments-sous-surveillance.html>
39. COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE Compte rendu de la réunion du mardi 24 janvier 2012 [Internet]. <https://www.anism.sante.fr>. 2012 [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de964675ec9d77cac22c8d982a88e706.pdf

40. Les médicaments génériques : des médicaments à part entière [Internet].
<https://www.ansm.sante.fr>. 2012. Disponible sur:
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/980b4a8a5556688a4cf770416dc70434.pdf

41. Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie. Journal Officiel de la République Française, ETSS1220861A mai 6, 2012 p. p8112.

42. Merck KGaA, Clinical Trial Report [Internet]. <https://www.ansm.sante.fr>. 2014 [cité 13 nov 2018]. Disponible sur:
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3606e51c6c64f05e25565a3c5bf840b7.pdf

43. Merck KGaA, Clinical Trial Report [Internet]. <https://www.ansm.sante.fr>. 2014 [cité 13 nov 2018]. Disponible sur:
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/78f167b038ed51b63acbf079475ed2a3.pdf

44. ANSM. Levothyrox® (levothyroxine) comprimés sécables nouvelle formule : suivi des patients à risque pendant la période de transition - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet].
<https://www.ansm.sante.fr>. 2017 [cité 28 janv 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Levothyrox-R-levothyroxine-comprimes-secables-nouvelle-formule-suivi-des-patients-a-risque-pendant-la-periode-de-transition-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

45. Signez la pétition contre la nouvelle formule de Levothyrox – Association française des malades de la thyroïde [Internet]. [cité 11 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.asso-malades-thyroide.fr/wordpress/index.php/2017/08/18/signez-la-petition-contre-la-nouvelle-formule-de-levothyrox/>

46. Topsante.com. Levothyrox : presque 200 000 signatures pour la pétition - Top Santé [Internet]. 2017 [cité 11 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.topsante.com/medecine/maladies-chroniques/troubles-de-la-thyroide/levothyrox-presque-200-000-signatures-pour-la-petition-620362>

47. pubfac. Grande pétition Levothyrox [Internet]. [cité 11 janv 2019]. Disponible sur:
<https://petitions.santenatureinnovation.com/levothyrox-rendez-ancienne-formule/>

48. MesOpinions.com. Pétition : Contre le nouveau Levothyrox dangereux pour les patients ! [Internet]. <https://www.mesopinions.com/>. [cité 11 janv 2019]. Disponible sur:
<https://www.mesopinions.com/petition/sante/contre-nouveau-levothyrox-dangereux-patients/31185>

49. Aurélie Franc. Levothyrox : les autorités sanitaires ouvrent un numéro vert [Internet].
<http://sante.lefigaro.fr>. 2017 [cité 11 janv 2019]. Disponible sur:
<http://sante.lefigaro.fr/article/levothyrox-les-autorites-sanitaires-ouvrent-un-numero-vert/>

50. Pascale Santi. Levothyrox : Agnès Buzyn tente de rassurer les patients. 6 sept 2017 [cité 11 janv 2019]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sante/article/2017/09/06/levothyrox-agnes-buzyn-tente-de-rassurer-les-patients_5181997_1651302.html

51. Lévothyrox : « Pas une crise sanitaire mais une crise médiatique », estime un député [Internet]. SudOuest.fr. [cité 11 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.sudouest.fr/2017/10/31/levothyrox-pas-une-crise-sanitaire-mais-une-crise-mediatique-estime-un-depute-3908632-4696.php>
52. Dominique Martin : « Nous avons agi en lien avec les associations et les professionnels ». La Croix [Internet]. 8 sept 2017 [cité 25 juill 2019]; Disponible sur: <https://www.la-croix.com/Debats/Forum-et-debats/Dominique-Martin-Nous-avons-agi-lien-associations-professionnels-2017-09-08-1200875224>
53. Newmedia RTL. Levothyrox: 9.000 signalements pour des effets indésirables, selon Agnès Buzyn [Internet]. RTL Info. [cité 11 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.rtl.be/info/magazine/science-nature/levothyrox-9-000-signalements-pour-des-effets-indesirables-selon-agnes-buzyn-951922.aspx>
54. Contrôles de la Nouvelle Formule de LEVOTHYROX Commercialisée à partir de mars 2017 [Internet]. <https://www.anism.sante.fr>. 2017 [cité 15 janv 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2559fd4eaf95312f9e9c1435df1.pdf
55. Elodie Lepage. Lévothyrox : l'Agence du médicament s'explique et reconnaît des erreurs – Association française des malades de la thyroïde [Internet]. 2017 [cité 1 août 2019]. Disponible sur: <https://www.asso-malades-thyroide.fr/wordpress/index.php/2017/09/14/levothyrox-lagence-du-medicament-sexplique-et-reconnait-des-erreurs/>
56. Lévothyrox®, questions & réponses - nos médicaments | Merck France [Internet]. <https://www.merckgroup.com>. 2017 [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.merckgroup.com/fr-fr/expertise/general-medicine/traitements-maladies-cardiometaboliques/levothyrox-questions-reponses.html>
57. ANSM. Rapport Levothyrox - Enquête officielle (1ère présentation) [Internet]. 2017 oct [cité 11 janv 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/content/download/111053/1407189/version/1/file/Rapport-Levothyrox-PV-oct-2017.pdf>
58. Levothyrox : premières assignations en justice contre les laboratoires Merck [Internet]. France Bleu. 2017 [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.francebleu.fr/infos/sante-sciences/levothyrox-le-laboratoire-merck-assigne-en-justice-1508849739>
59. Merck condamné à fournir l'ancienne formule du Levothyrox [Internet]. Le Figaro. 2017 [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.lefigaro.fr/actualite-france/2017/11/14/01016-20171114ARTFIG00345-merck-condamne-a-fournir-l-ancienne-formule-du-levothyrox.php>
60. Treize patients prenant du Levothyrox sont décédés [Internet]. [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ledauphine.com/france-monde/2017/11/29/treize-patients-prenant-du-levothyrox-sont-decedes>
61. Levothyrox: l'ancienne formule ne sera plus disponible après 2018 [Internet]. 2017 [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/article/levothyrox-l-ancienne-formule-ne-sera-plus-disponible-apres-2018/>
62. Recherche des impuretés élémentaires dans les spécialités commercialisées en France à base de lévothyroxine [Internet]. <https://www.anism.sante.fr>. [cité 15 janv 2019]. Disponible sur:

https://ansm.sante.fr/content/download/115643/1463409/version/2/file/NS-levothyroxine_feb2018-2.pdf

63. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use : Guidelines for Elemental Impurities [Internet]. <https://www.ich.org>. 2014 [cité 15 janv 2019]. Disponible sur: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf
64. ANSM. Rapport Levothyrox - Enquête officielle (2ème présentation) [Internet]. 2018 janv [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/content/download/115249/1458453/version/2/file/Rapport_Levothyrox_CT-30-01-2018.pdf
65. Recherche de butylhydroxytoluène (BHT) dans les spécialités Levothyrox et Euthyrox 150 ug, comprimés sécables [Internet]. <https://www.ansm.sante.fr>. 2018 [cité 15 janv 2018]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/content/download/140535/1860539/version/2/file/BHT-Euthyrox-Levothyrox-Note-synthese2018_2.pdf
66. Levothyrox : ouverture d'une information judiciaire à Marseille [Internet]. Europe 1. 2018 [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.europe1.fr/sante/levothyrox-ouverture-dune-information-judiciaire-a-marseille-3591182>
67. Association française des malades de la thyroïde (AFMT). Change of Levothyrox (Euthyrox/Eutirox) formula in France. Warning for patients from other european countries. [Internet]. 2018 [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.skoldkortel.se/wp-content/uploads/2018/04/Thyro%C3%AFde-Lettre-Europe-anglais.pdf>
68. Lévothyrox : Etude de pharmaco-épidémiologie. Résultats du volet descriptif [Internet]. <https://www.ansm.sante.fr>. 2018 [cité 15 janv 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/950e08d4024db374fe9f1f143129756e.pdf
69. Duperray F. Recherche de dextrothyroxine dans les spécialités LEVOTHYROX et EUTHYROX, comprimés sécables - Note de synthèse 18-A-0389 [Internet]. <https://www.ansm.sante.fr>. [cité 15 janv 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7d5693be57ae5cb49475f35ecd320c93.pdf
70. ANSM. Rapport Levothyrox - Enquête officielle (3ème présentation) [Internet]. 2018 juill [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/content/download/146439/1931979/version/2/file/Rapport_Levothyrox_CT-06-07-2018.pdf
71. Da Silva J. Décision du 4 Septembre 2018 [Internet]. <https://www.ansm.sante.fr>. 2018 [cité 15 janv 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/content/download/150295/1977079/version/3/file/decision_final.pdf
72. Levothyrox : quand l'Agence du médicament se cache derrière le secret des affaires. 28 sept 2018 [cité 15 janv 2019]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sante/article/2018/09/28/levothyrox-quand-l-agence-du-medicament-se-cache-derriere-le-secret-des-affaires_5361515_1651302.html

73. L'ANSM dément dissimuler des informations - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. <https://www.anism.sante.fr>. [cité 15 janv 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communique-Communique-Points-presse/L-ANSM-dement-dissimuler-des-informations-Communique>
74. Levothyrox : les effets indésirables de la nouvelle formule liés à des « impuretés » ? [Internet]. SudOuest.fr. [cité 15 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.sudouest.fr/2018/10/05/levothyrox-les-effets-indesirables-de-la-nouvelle-formule-lies-a-des-impuretes-5452308-4696.php>
75. Levothyrox : un chercheur du CNRS s'interroge sur des analyses de la nouvelle formule, le CNRS le désavoue [Internet]. Franceinfo. 2018 [cité 15 janv 2019]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/levothyrox/levothyrox-un-chercheur-du-cnrs-s-interroge-sur-des-analyses-de-la-nouvelle-formule-menees-par-l-agence-du-medicament_2970237.html
76. Levothyrox : le CNRS met en cause les affirmations d'un de ses chercheurs [Internet]. Le Monde. 2018 [cité 15 janv 2019]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sante/article/2018/10/04/des-impuretes-a-l-origine-des-problemes-du-nouveau-levothyrox_5364814_1651302.html
77. Levothyrox : le Tribunal de Toulouse ordonne des expertises médicales pour 48 plaignants [Internet]. France 3 Occitanie. [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: <https://france3-regions.francetvinfo.fr/occitanie/haute-garonne/toulouse/occitanie/levothyrox-tribunal-toulouse-ordonne-expertises-medicales-48-plaignants-1569246.html>
78. Dray-Spira R, Colas S, Bertrand M, Zureik M. Lévothyrox : Etude de pharmaco-épidémiologie [Internet]. <https://www.anism.sante.fr>. 2018 [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/7065c9d2946e0128a3231f56d5865471.pdf
79. Levothyrox : l'enquête élargie à « homicide involontaire » [Internet]. LCI. 2019 [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.lci.fr/sante/sante-scandale-justice-medicament-levothyrox-l-enquete-elargie-a-homicide-involontaire-thyroide-2112052.html>
80. Bette P. Lyon : les victimes du Levothyrox ne seront pas indemnisées par Merck [Internet]. France 3 Auvergne-Rhône-Alpes. 2019 [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <https://france3-regions.francetvinfo.fr/auvergne-rhone-alpes/rhone/lyon/lyon-victimes-du-levothyrox-ne-seront-pas-indemniees-merck-1633482.html>
81. Hill C, Schlumberger M. Les deux formules de Levothyrox ne sont pas bioéquivalentes | La Revue du Praticien [Internet]. www.larevuedupraticien.fr. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.larevuedupraticien.fr/node/46270>
82. Dray-Spira R, Colas S, Bertrand M, Zureik M. Conséquences du passage à la nouvelle formule du Lévothyrox en France Etude de pharmaco-épidémiologie à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS). juin 2019;87.
83. Rapport sur le Levothyrox : « L'ANSM est à la fois juge et partie dans cette affaire », selon une association de malades [Internet]. Franceinfo. 2019 [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/levothyrox/rapport-sur-le-levothyrox-l-anism-est-a-la-fois-juge-et-partie-dans-cette-affaire-selon-une-association-de-malades_3489511.html

84. Méréo F. Levothyrox : au ministère de la Santé, études contre études [Internet]. leparisien.fr. 2019 [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.leparisien.fr/societe/sante/levothyrox-au-ministere-de-la-sante-etudes-contre-etudes-02-07-2019-8108190.php>
85. Concordet D, Gandia P, Montastruc J-L, Bousquet-Mélou A, Lees P, Ferran AA, et al. Why Were More Than 200 Subjects Required to Demonstrate the Bioequivalence of a New Formulation of Levothyroxine with an Old One? *Clinical Pharmacokinetics* [Internet]. 21 août 2019 [cité 12 sept 2019]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s40262-019-00812-x>
86. Merck. Matériel RMA concernant la nouvelle formule d'Euthyrox® (lévothyroxine) comprimés: suivi des patients au cours du changement de formule [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/bon_usage/programme_de_gestion_de_risques/rma/e/euthyrox_merck
87. MedSafe. Evaluation of the Administrative, Chemical, Pharmaceutical and Bioavailability Data of a New Medicine Application [Internet]. 2006 oct [cité 16 janv 2019]. Report No.: TT50-2593b,c. Disponible sur: <https://medsafe.govt.nz/hot/alerts/Medsafe%20Evaluation%20Report.pdf>
88. GSK. GSK Eltroxin Letter 14 June 2007 [Internet]. 2007 [cité 16 janv 2019]. Disponible sur: <https://medsafe.govt.nz/hot/alerts/GSK%20Eltroxin%20Letter%2014%20June%202007.pdf>
89. Dear Healthcare Letter [Internet]. 2007 [cité 16 janv 2007]. Disponible sur: <https://medsafe.govt.nz/hot/alerts/Eltroxin%20Letter%20GSK%2029%20June%202007.pdf>
90. GSK. Important Information for all patients on Eltroxin [Internet]. 2007 [cité 16 janv 2019]. Disponible sur: <https://medsafe.govt.nz/hot/alerts/Eltroxin%20Patient%20Resource.pdf>
91. Faasse K, Cundy T, Petrie K. Medicine and the Media. Thyroxine: anatomy of a health scare. *BMJ*. 29 déc 2009;339:b5613.
92. Eltroxin Formulation Change [Internet]. <https://medsafe.govt.nz>. 2013 [cité 17 janv 2019]. Disponible sur: <https://medsafe.govt.nz/hot/alerts/EltroxinInfo.asp>
93. MARC Minutes 135th meeting [Internet]. <https://medsafe.govt.nz>. 2008 [cité 17 janv 2019]. Disponible sur: <https://medsafe.govt.nz/profs/adverse/Minutes135.htm#3.4>
94. MHRA. Expert Review of Medsafe's pre-licensing assessment and pharmacovigilance activities for a new formulation of Eltroxin® 50 mcg and 100 mcg Tablets [Internet]. 2009 [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <https://medsafe.govt.nz/hot/alerts/MHRA%20Report.pdf>
95. Walter-Sack I, Clanget C, Ding R, Goeggelmann C, Hinke V, Lang M, et al. Assessment of levothyroxine sodium bioavailability: recommendations for an improved methodology based on the pooled analysis of eight identically designed trials with 396 drug exposures. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(14):1037-53.
96. Dew K. The problem with new drugs on the market [Internet]. Newsroom. 2018 [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.newsroom.co.nz/@future-learning/2018/07/19/158887?slug=drug-testing-defective>
97. Gardner J, Dew K. The Eltroxin controversy: Risk and how actors construct their world. *Health, Risk & Society*. 1 août 2011;13(5):397-411.

98. Medicines Adverse Reactions Committee. Brand switches in New Zealand [Internet]. 2018 [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <https://medsafe.govt.nz/committees/marc/reports/175-Brand%20Switches%20in%20New%20Zealand.pdf>
99. Vestergaard M. Ny medicin forringer behandling [Internet]. 2009 [cité 25 janv 2019]. Disponible sur: <https://ekstrabladet.dk/kup/sundhed/article4272567.ece>
100. Vestergaard M. Ændret stofskiftepille giver bivirkninger [Internet]. 2009 [cité 25 janv 2019]. Disponible sur: <https://ekstrabladet.dk/kup/sundhed/article4272769.ece>
101. Danish Medicines Agency. Danish Pharmacovigilance Update [Internet]. 2009 [cité 25 janv 2019]. Disponible sur: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/~media/67D523AC7B7D462D8B3C388B518B3FD0.ashx>
102. Danish Medicines Agency. Danish Pharmacovigilance Update [Internet]. 2010 [cité 25 janv 2019]. Disponible sur: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/sideeffects/side-effects-from-medicines/danish-pharmacovigilance-update/danish-pharmacovigilance-update,-19-august-2010/~media/C30E3D6052D34A9B9C7D2BDECA97D260.ashx>
103. Vestergaard M. Håb for frustrerede stofskiftepatienter [Internet]. 2010 [cité 25 janv 2019]. Disponible sur: <https://ekstrabladet.dk/kup/sundhed/article4166750.ece>
104. Danish Medicines Agency. The Danish Medicines Agency's annual pharmacovigilance report 2009 [Internet]. 2009 [cité 25 janv 2019]. Disponible sur: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/publications/2010/danish-medicines-agencys-annual-pharmacovigilance-report-2009/~media/3BA70671B3974D3B96C3B48AF503CC2E.ashx>
105. Even D, Linder-Ganz R. Israel Health Ministry to Investigate Handling of Drug's Side Effects. Haaretz [Internet]. 28 oct 2011 [cité 22 janv 2019]; Disponible sur: <https://www.haaretz.com/1.5204192>
106. After 800 Israelis Complain About Eltroxin: Health Ministry Wants Quicker Feedback From Drug Manufacturers About Products' Side Effects. Haaretz [Internet]. 29 nov 2011 [cité 22 janv 2019]; Disponible sur: <https://www.haaretz.com/1.5214411>
107. Schwartzberg E, Berkovitch M, Dil Nahlieli D, Nathan J, Gorelik E. Pharmacovigilance in Israel – tools, processes, and actions. Isr J Health Policy Res [Internet]. 1 août 2017 [cité 22 janv 2019];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537943/>
108. Winer S. Drug company to pay out NIS 47.5m for causing depression and hair loss [Internet]. Times of Israel. 2017 [cité 23 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.timesofisrael.com/drug-company-to-pay-out-nis-47-5m-compensation-in-class-action-suit/>
109. Even D, Linder-Ganz R. Israel Mulls Criminal Action Against Firm for Failing to Report Changes to Thyroid Drug Eltroxin. Haaretz [Internet]. 11 oct 2012 [cité 23 janv 2019]; Disponible sur: <https://www.haaretz.com/.premium-state-may-sue-perrigo-over-eltroxin-1.5179340>
110. Atzmon K, Yaffe A, Leitersdorf I. Change in the composition of Eltroxin in Israel- Inquiry committee report (Hebrew) [Internet]. 2012 [cité 23 janv 2019]. Disponible sur: https://www.health.gov.il/PublicationsFiles/rep_elt22012011.pdf

111. MHRA. Teva levothyroxine 100 microgram tablets: suspension of marketing authorisation [Internet]. GOV.UK. 2012 [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/teva-levothyroxine-100-microgram-tablets-suspension-of-marketing-authorisation>
112. Report on the Suspension of the Teva Marketing Authorisation for Levothyroxine 100 microgram Tablets (Teva UK Limited; PL 00289/0039) [Internet]. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; 2013 avr [cité 4 mars 2019]. Report No.: PL 00289/0039. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/425413/Suspension_of_the_Teva_marketing_authorisation_for_Levothyroxine_100_microgram_tablets.pdf
113. MHRA. Levothyroxine Tablet Products: A Review of Clinical & Quality Considerations [Internet]. 2013 [cité 4 mars 2013]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/420997/CHM_Review_for_MHRA_website_Levothyroxine_sodium_FINAL_04_Jan_2013.pdf
114. MHRA. Teva levothyroxine questions and answers [Internet]. 2012 [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/547307ee40f0b61312000037/con143690.pdf>
115. MHRA. Teva levothyroxine tablets: re-entry to market and introduction of new tablet strengths [Internet]. GOV.UK. 2016 [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/news/teva-levothyroxine-tablets-re-entry-to-market-and-introduction-of-new-tablet-strengths>
116. Dosage modifié pour la L-thyroxine, des milliers de Belges concernés [Internet]. RTBF Info. 2014 [cité 1 mars 2019]. Disponible sur: https://www.rtbf.be/info/societe/detail_dosage-modifie-pour-la-l-thyroxine-des-milliers-de-belges-concernes?id=8678187
117. L-Thyroxine (Takeda) [Internet]. AFMPS. 2016 [cité 1 mars 2019]. Disponible sur: https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/bon_usage/programme_de_gestion_de_risques/rma/l-l-thyroxine
118. Takeda. L-Thyroxine Christiaens® (lévothyroxine sodique) carte d'avertissement pour les patients belges [Internet]. 2014 [cité 27 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/downloads/L-Thyroxine%20patient%20FR.pdf>
119. « Vivre sans thyroïde » - Forum de discussion - Réponse de Takeda Belgique [Internet]. <https://www.forum-thyroide.net>. 2014 [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.forum-thyroide.net/index.html?https://www.forum-thyroide.net/phpBB/ftopic46800-0-asc-30.html>
120. Imschoot J. L-Thyroxine Christiaens (lévothyroxine sodique) : mise à jour de la production [Internet]. 2014 [cité 27 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/downloads/L-Thyroxine%20HCP%20FR%20m%C3%A9decins.pdf>
121. Envoyé Spécial. VIDEO. Comment la Belgique a géré l'affaire du Levothyrox [Internet]. Franceinfo. 2017 [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/levothyrox/video-levothyrox-comment-la-belgique-a-reussi-le-passage-a-la-nouvelle-formule_2405050.html

122. Newmedia RTL. Polémique du Levothyrox en France: Laure, une Belge atteinte d'hypothyroïdie, subit depuis 10 ans les mêmes pénibles effets secondaires [Internet]. RTL Info. 2017 [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.rtl.be/info/vous/temoignages/la-sante-de-cette-patiente-belge-s-est-terriblement-degradee-depuis-qu-elle-a-commence-son-traitement-contre-l-hyperthyroidie-il-y-un-probleme-avec-ce-954537.aspx>
123. « Vivre sans thyroïde » - Forum de discussion - Belgique : modific. formule L-Thyroxine Christiaens [Internet]. <https://www.forum-thyroide.net>. 2015 [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.forum-thyroide.net/index.html?https://www.forum-thyroide.net/phpBB/ftopic46800-0-asc-30.html>
124. Golder S, Loke YK, Wright K, Norman G. Reporting of Adverse Events in Published and Unpublished Studies of Health Care Interventions: A Systematic Review. PLOS Medicine. 20 sept 2016;13(9):e1002127.
125. AFMPS. Notifications d'effets indésirables à l'AFMPS : une évolution encourageante malgré une sous-notification des professionnels de la santé [Internet]. AFMPS. 2018 [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: https://www.afmps.be/fr/news/notifications_deffets_indesirables_a_lafmps_une_evolution_encourageante_malgre_une_sous
126. Khamis H, Gabioud S. La nouvelle version controversée du médicament Euthyrox arrive en Suisse [Internet]. rts.ch. 2018 [cité 27 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.rts.ch/info/sciences-tech/9428732-la-nouvelle-version-controversee-du-medicament-euthyrox-arrive-en-suisse.html>
127. Rais C. La polémique sur le médicament Levothyrox ne concerne pas la Suisse [Internet]. rts.ch. 2017 [cité 27 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.rts.ch/info/sciences-tech/8864552-la-polemique-sur-le-medicament-levothyrox-ne-concerne-pas-la-suisse.html>
128. Desmeules J. COMED – INFO BULLETIN D'INFORMATION SUR LES MÉDICAMENTS : Changement de formule de l'Euthyrox® (lévothyroxine) [Internet]. 2018 [cité 28 janv 2019]. Disponible sur: https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/listmed/comedinfo/comed_info_2018_12.pdf
129. Agence France Presse. Nouveau Levothyrox en Suisse: après la peur, l'indifférence [Internet]. Sciences et Avenir. 2018 [cité 27 févr 2019]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/nouveau-levothyrox-en-suisse-apres-la-peur-l-indifference_129926
130. compendium.ch [Internet]. <https://compendium.ch>. 2019 [cité 27 févr 2019]. Disponible sur: <https://compendium.ch/search/substance/Levothyroxin?Platform=Desktop>
131. Thyroid Federation International. Thyroid hormones: The correct dosage has an enormous impact on the quality of life [Internet]. 2013 [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.thyroid-fed.org/tfi-wp/wp-content/uploads/2013/09/Thyroid-hormones-dosages-20130910.pdf>
132. Thyroid Federation International. Thyroid Hormones – Patient Statement 2017 – Thyroid Federation International [Internet]. 2017 [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.thyroid-fed.org/tfi-wp/thyroid-hormones-patient-statement-2017/>
133. Toutain PL, Gandia P, Bousquet-Mélou A. Problèmes et difficultés rencontrés lors de la planification et de l'analyse d'un essai de bioéquivalence. 2014;14.

134. Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs — General Considerations. 2014;29.
135. EMA. Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence [Internet]. 2000 [cité 27 sept 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-note-guidance-investigation-bioavailability-bioequivalence_en.pdf
136. Biodisponibilité (médecine). In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Biodisponibilit%C3%A9_\(m%C3%A9decine\)&oldid=155340192](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Biodisponibilit%C3%A9_(m%C3%A9decine)&oldid=155340192)
137. Villemin G. Statistiques intervalle de confiance [Internet]. <http://villemin.gerard.free.fr/aMaths/Statisti/IntConf.htm>. 2017 [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: <http://villemin.gerard.free.fr/aMaths/Statisti/IntConf.htm>
138. Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother.* oct 2009;43(10):1583-97.
139. Board on Life Sciences, Division on Earth and Life Studies, National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Interindividual Variability: New Ways to Study and Implications for Decision Making: Workshop in Brief [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2016 [cité 20 août 2019]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK355517/>
140. Collège National des Enseignants de Gériatrie. Démographie, épidémiologie et aspects socio-économiques [Internet]. <http://campus.cerimes.fr>. [cité 20 août 2019]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/geriatrie/enseignement/geriatrie2/site/html/2_23_1.html
141. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence [Internet]. 2001 [cité 22 août 2019]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/70958/download>
142. European Medicines Agency, European Commission. Biosimilars in the EU, Information guide for healthcare professionals [Internet]. [cité 18 juill 2019] p. 38. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf
143. Amin, Niraj S. Evaluation of Effect of Excipients, Temperature and Humidity on the Stability of Levothyroxine Sodium [Internet]. University of Rhode Island; 2000 [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: <https://digitalcommons.uri.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=2163&context=theses>
144. Himanshu Patel. The effect of formulation and processing variables on the stability of levothyroxine sodium tablets [Internet]. University of Cincinnati; 2003 [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: <https://pdfs.semanticscholar.org/1718/46fa1cf493105279504255a6f4301fe12707.pdf>
145. Picot A, Ducret J, Fremiot T. Le Levothyrox : Un médicament à l'humeur variable [Internet]. Association Toxicologie-Chimie (ATC); 2018 juin [cité 26 févr 2019] p. 38. Report No.: Dossier d'information n°20. Disponible sur: <http://www.atctoxicologie.fr/dossiers/les-medicaments/le-levothyrox/123-le-levothyrox-un-medicament-a-l-humeur-variable.html>

146. Green WL. New questions regarding bioequivalence of levothyroxine preparations: A Clinician's response. *The AAPS Journal*. mars 2005;7(1):E54-8.
147. Levothyrox, retour sur une crise qui aurait pu être évitée [Internet]. *Slate.fr*. 2017 [cité 17 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.slate.fr/story/152432/levothyrox-anatomie-crise>
148. Research C for DE and. Levothyroxine Sodium Tablets - In Vivo Pharmacokinetic and Bioavailability Studies and In Vitro Dissolution Testing [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2001 [cité 16 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/levothyroxine-sodium-tablets-vivo-pharmacokinetic-and-bioavailability-studies-and-vitro-dissolution>
149. FDA/CDER/"Mahadevan C. Draft guidance on Levothyroxine sodium [Internet]. 2018 [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Levothyroxine_Sodium%20capsules_NDA%20021924_RC%20Oct%202018.pdf
150. Schütz H. Basic Designs for BE Studies. 5th Scientific Conference "Clinical Trials in Ukraine". 19 nov 2015;31.
151. Le Corre P. Bio-équivalence et génériques de principes actifs à marge thérapeutique étroite. *La Presse Médicale*. 1 févr 2010;39(2):169-76.
152. Soulaymani-Bencheikh R. Identification, Evaluation d'un signalement et déclenchement d'une alerte. [Internet]. WHO; 2010 [cité 7 mars 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/5evaluation_alerte.pdf
153. European Medicines Agency. Good pharmacovigilance practices [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 7 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
154. Lemery R. Introduction to Signal Detection [Internet]. <https://fr.slideshare.net>. 2013 [cité 7 mars 2019]. Disponible sur: <https://fr.slideshare.net/BioPharmSystems/2011-pdssintroductiontosignaldetection>
155. Lemery R. Signal Prioritization | Applied Clinical Trials [Internet]. <http://www.appliedclinicaltrialsonline.com>. 2012 [cité 7 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/signal-prioritization>
156. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management [Internet]. 2017 [cité 7 mars 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf
157. Dr. Ebeling & Assoc. GmbH [Internet]. Dr. Ebeling & Assoc. GmbH. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <http://www.ebeling-assoc.com/>
158. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI - Management and reporting of adverse reactions to medicinal products [Internet]. 2012 [cité 5 avr 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-vi-management-reporting-adverse-reactions_en.pdf

159. How to use | MedDRA [Internet]. <https://www.meddra.org>. 2018 [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/french>
160. CNRTL. MÉTHODE : Définition de MÉTHODE. In: <http://www.cnrtl.fr> [Internet]. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.cnrtl.fr/lexicographie/m%C3%A9thode>
161. Egberts ACG, Meyboom RHB, van Puijenbroek EP. Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance: three Dutch examples. *Drug Saf.* 2002;25(6):453-8.
162. Gajewski BJ, Simon SD, Carlson SE. Predicting accrual in clinical trials with Bayesian posterior predictive distributions. *Statistics in Medicine.* 2008;27(13):2328-40.
163. Braunstein D. Biais et niveaux de preuve en Pharmaco-épidémiologie [Internet]. 2015 [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/images/cnpm/desc/D_BRAUNSTEIN_Biais_et_niveaux_de_preuve_en_pharmacoepidemiologie.pdf
164. Hoffman KB, Dimbil M, Erdman CB, Tatonetti NP, Overstreet BM. The Weber Effect and the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS): Analysis of Sixty-Two Drugs Approved from 2006 to 2010. *Drug Saf.* 2014;37(4):283-94.
165. Bate A, Evans SJW. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* juin 2009;18(6):427-36.
166. Stephenson WP, Hauben M. Data mining for signals in spontaneous reporting databases: proceed with caution. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 16(4):359-65.
167. Petri H, Urquhart J. Channeling bias in the interpretation of drug effects. *Stat Med.* avr 1991;10(4):577-81.
168. Lovett J John N, Lovett JN. *Data Mining & Statistical Analysis Using SQL* [Internet]. Softcover reprint of the original 1st ed. edition. Berkeley, Calif: Apress; 2001 [cité 11 mars 2019]. 250 p. Disponible sur: <https://www.amazon.com/Data-Mining-Statistical-Analysis-Using/dp/1893115542>
169. Jean-Philippe Rivière. Nouvelle formule de LEVOTHYROX : nombre « totalement inattendu » de signalements d'effets indésirables [Internet]. VIDAL. 2018 [cité 7 août 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22566/nouvelle_formule_de_levothyrox_nombre_totalement_inattendu_de_signalements_d_effets_indesirables/
170. Hair Loss or Alopecia [Internet]. Cancer.Net. 2011 [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer.net/coping-with-cancer/physical-emotional-and-social-effects-cancer/managing-physical-side-effects/hair-loss-or-alopecia>
171. Clements ML. Chemotherapy-Induced Alopecia and Quality-of-Life: Ovarian and Uterine Cancer Patients and the Aesthetics of Disease. juin 2017;199.
172. Hansen HP. Hair Loss Induced by Chemotherapy: An Anthropological Study of Women, Cancer and Rehabilitation. *Anthropology & medicine.* 2006;14(1):15-26.
173. Code de la santé publique - Article R5121-152 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur:

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000028083982&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20131028>

174. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 26 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2015058/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-insomnie
175. Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 26 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2038262/fr/arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-demarche-du-medecin-traitant-en-ambulatoire
176. Causes systémiques ou latentes des événements indésirables associés aux soins [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1661498/fr/causes-systemiques-ou-latentes-des-evenements-indesirables-associes-aux-soins
177. Levothyrox : Merck salue un « jugement équilibré et tout à fait fondé » du tribunal de Lyon [Internet]. Franceinfo. 2019 [cité 5 août 2019]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/medicament/levothyrox-merck-salue-un-jugement-equilibre-et-tout-a-fait-fonde-du-tribunal-de-lyon_3219439.html
178. ANSM. Levothyrox (lévothyroxine) : changement de formule et de couleur des boîtes - Point d'Information actualisé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2017 [cité 13 sept 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Levothyrox-levothyroxine-changement-de-formule-et-de-couleur-des-boites-Point-d-Information-actualise>
179. ANSM. Questions/Réponses Levothyrox : changement de formule et de couleurs des boîtes et blisters [Internet]. Mars2017 [cité 13 sept 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3351748523a128602fc77660e50c7ec1.pdf
180. Vitte P-A. Analyse des documents de l'ANSM et de Merck KGaA disponibles au 27 février 2018 au regard des connaissances scientifiques publiées (publications et brevets) [Internet]. 2018 [cité 18 juill 2019]. Disponible sur: <https://lesjours.fr/ressources/document/synthese-recherches-witte/analyse-pav-lejour-mai2018-vsfinal.pdf>
181. Calogiuri GF, Muratore L, Nettis E, Casto AM, Leo ED, Vacca A. Immediate-type hypersensitivity reaction to Mannitol as drug excipient (E421): a case report. :4.
182. Siahaan AM, Fithrie A. Acute hypersensitivity to mannitol: a case report. IOP Conf Ser: Earth Environ Sci. mars 2018;125:012222.
183. Mehra A, Mishra A, Gupta M. Anaphylactic Reaction to Intraoperative Intravenous Mannitol: A Case Report. Madridge Journal of Case Reports and Studies. 23 oct 2018;2(2):88-9.
184. Sweis IE, Cressey BC. Potential role of the common food additive manufactured citric acid in eliciting significant inflammatory reactions contributing to serious disease states: A series of four case reports. Toxicol Rep. 9 août 2018;5:808-12.

185. Siddiqui MS, Shotliff K. Levothyroxine – not all tablets are the same. Prescriber [Internet]. 15 juill 2019 [cité 20 août 2019]; Disponible sur: <https://www.prescriber.co.uk/article/levothyroxine-not-all-tablets-are-the-same/>
186. Fabrication d'un médicament. Étape 10 : gestion du cycle de vie [Internet]. EUPATI. 2015 [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/fabrication-dun-medicament-etape-10-gestion-du-cycle-de-vie/>
187. ANSM. Signalement-sante.gouv.fr - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. <https://solidarites-sante.gouv.fr>. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/>
188. DICOM_Jocelyne.M, DICOM_Jocelyne.M. Rapport sur l'amélioration de l'information des usagers et des professionnels de santé sur le médicament [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 17 sept 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/rapports/sante/article/rapport-sur-l-amelioration-de-l-information-des-usagers-et-des-professionnels>
189. Grüneboom A, Hawwari I, Weidner D, Culemann S, Müller S, Henneberg S, et al. A network of trans-cortical capillaries as mainstay for blood circulation in long bones. *Nature Metabolism*. 21 janv 2019;1.
190. Berger JM, Singh P, Khrimian L, Morgan DA, Chowdhury S, Arteaga-Solis E, et al. Mediation of the Acute Stress Response by the Skeleton. *Cell Metab*. 4 sept 2019;

Résumé :

En Avril 2017, la nouvelle formulation du Levothyrox® est mise sur le marché en France. Le message envoyé par le laboratoire et l'ANSM est clair : c'est une amélioration mais rien ne change pour les patients. Un mois plus tard, les premiers patients se plaignent d'effets indésirables, ils seront au total près de 30 000. La transmission de l'information aux professionnels de santé a été insuffisante ce qui a permis de définir un véritable problème de communication. L'analyse que nous avons effectuée a mis en évidence des points qui peuvent poser des questions : le cadre réglementaire n'était pas adapté, l'étude de bioéquivalence était insuffisante et les précédents à l'étranger semblent ne pas avoir été pris en compte. Les rapports de l'ANSM ont conclu à une absence de problèmes graves mais contiennent aussi des données montrant un réel impact, que certains pourraient considérer comme important, sur une partie des patients. Par essence, les crises ont aussi des origines qui proviennent d'un terrain sous-jacent. Ainsi, à la manière du modèle de Reason, l'accumulation de risques, de détails, d'incertitudes, d'oublis semble avoir conduit, à une situation que nous pourrions définir comme une crise du médicament telle que décrite en introduction, à savoir la « *survenue de phénomènes affectant la santé des populations et comportant souvent une part d'incertitude* ».

Mots clés : Levothyrox®, crise du médicament, crise sanitaire, crise de communication, analyse, ANSM, laboratoire pharmaceutique, Merck, lévothyroxine, changement de formulation, pharmacovigilance, France, bioéquivalence, santé publique, pharmacie

Title : Levothyrox®, a medical crisis or a communication crisis ? Analysis of the events, of the communication's means and questioning on the underlying issues.

Abstract :

In April 2017, the new formulation of Levothyrox® is put on the market in France. The message sent by the laboratory and the ANSM is clear: it is an improvement but nothing changes for the patients. A month later, the first patients complain of adverse effects, they will total about 30 000. The transmission of information to health professionals was insufficient which allowed to define a real communication problem. The analysis that we carried out highlighted points that may raise questions: the regulatory framework was not adapted, the study of bioequivalence was insufficient and the precedents abroad seem not to have been taken into account . The ANSM reports have concluded that there are no serious problems but also contain data showing a real impact, which some might consider important, on some of the patients. In essence, crises also have origins that come from an underlying ground. Thus, in the manner of the Reason model, the accumulation of risks, details, uncertainties and oversights seems to have led to a situation that we could define as a crisis of the drug as described in our introduction, namely the "*occurrence of phenomena affecting the health of populations and often involving a degree of uncertainty*".

Keywords : Levothyrox®, medicine crisis, communication crisis, health crisis, analysis, ANSM, pharmaceutical company, levothyroxine, formulation change, pharmacovigilance, France, bioequivalence, Merck, public health, pharmacy

Rubrique de classement : Industrie Pharmaceutique, Société, Santé, Pharmacie, Pharmacovigilance

UFR DE PHARMACIE DE BORDEAUX

146 Rue Léo Saignat 33000 Bordeaux