



HAL
open science

Crise sanitaire : de la genèse à la gestion, le point de vue du pharmacien d'officine. Exemple du Lévothyrox®

Claire Giuliani

► To cite this version:

Claire Giuliani. Crise sanitaire : de la genèse à la gestion, le point de vue du pharmacien d'officine. Exemple du Lévothyrox®. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03292171

HAL Id: dumas-03292171

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03292171>

Submitted on 20 Jul 2021

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.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2021

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 7 mai 2021

Par *Giuliani Claire*

Née le 27 Août 1992 à Mont Saint Aignan

***Crise sanitaire : de la genèse à la gestion,
le point de vue du pharmacien d'officine
Exemple du Lévothyrox®***

Président du jury : *Skiba, Malika, Maitre de conférences des universités*

Membres du jury : *Massy, Nathalie, Docteur en Médecine
Guerard-Detunçq, Cécile, Docteur en Pharmacie et professeur associé universitaire*

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie

Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney GILARD	HCN	Neurologie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine SAULNIER	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie

Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Chervin HASSEL	Virologie
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDE	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina GUAOUA-ELJADDI	Informatique
Mme Clémence MEAUSOONE	Toxicologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramia SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine Générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Table des matières

Liste des tableaux	17
Liste des figures.....	18
Liste des abréviations	21
Introduction	25
Partie I : Hypothyroïdie et Lévothyrox®	27
1. Rappels physiopathologiques sur la glande thyroïde	27
1.1. Anatomie	27
1.2. Le métabolisme de l'iode	29
1.3. Les hormones thyroïdiennes.....	29
1.4. La synthèse des hormones thyroïdiennes	30
1.5. Le transport des hormones thyroïdiennes.....	31
1.6. Métabolisme des hormones thyroïdiennes	32
1.7. Actions physiologiques des hormones thyroïdiennes	32
1.7.1. Effet calorigène	33
1.7.2. Effets sur le métabolisme intermédiaire	33
1.7.3. Effets sur le métabolisme hydrominéral	34
1.7.4. Effets cardiovasculaires	34
1.7.5. Effet sur l'hématopoïèse	34
1.7.6. Effets sur le système nerveux	34
1.7.7. Effet sur la croissance et la maturation osseuse.....	35
1.7.8. Effet sur la coloration de la peau	35
1.7.9. Effet sur le système reproducteur	35
1.8. Régulation de la fonction thyroïdienne	35
2. Les médicaments de l'hypothyroïdie.....	36
2.1. Rappel sur l'hypothyroïdie.....	36
2.1.1. Définitions.....	36
2.1.2. Symptômes.....	37
2.1.3. Etiologies	38
2.2. Les médicaments de l'hypothyroïdie	39
2.2.1. Le Lévothyrox®.....	39
2.2.2. Les autres spécialités.....	43
3. Le changement de formulation du Lévothyrox®	46
3.1. Le changement d'excipients.....	47

3.2.	Etude de stabilité	49
3.3.	Etude de bioéquivalence.....	50
3.3.1.	Définitions.....	50
3.3.2.	Rapport de l'étude concernant la nouvelle formulation.....	52
3.4.	Etude de proportionnalité	53
Partie II : La naissance d'une crise sanitaire et sa détection.....		54
1.	La veille sanitaire.....	54
1.1.	Définitions.....	54
1.2.	Historique de la surveillance sanitaire	56
1.2.1.	Un début tardif et hésitant.....	56
1.2.2.	Le début d'une réelle organisation à partir des années 1990	57
1.2.3.	1998, une année charnière.....	58
1.2.4.	La progression de cette organisation avec les années 2000/2010.....	61
1.3.	Organisation actuelle de la sécurité sanitaire	69
1.3.1.	Les principes de la sécurité sanitaire	69
1.3.2.	Les agences de la sécurité sanitaire au niveau national	70
1.3.3.	Les agences de la sécurité sanitaire au niveau régional.....	82
2.	Le système de pharmacovigilance.....	86
2.1.	Définitions et outils de pharmacovigilance.....	86
2.1.1.	Définitions de la pharmacovigilance	86
2.1.2.	Quelques notions de pharmacovigilance	88
2.2.	Historique de la pharmacovigilance en France	90
2.3.	Organisation actuelle.....	93
2.3.1.	Echelon national.....	95
2.3.2.	Echelon régional	95
3.	Emballage médiatique et début de crise sanitaire	99
3.1.	Quelques généralités	99
3.2.	Application au Lévothyrox®.....	102
Partie III : La gestion de la crise en France		104
1.	Gestion par les autorités compétentes	104
2.	Impact des médias	111
3.	Etude du changement de formulation du Lévothyrox® en officine en Seine Maritime et dans l'Eure	114
3.1.	Contexte	114
3.2.	Objectifs	115

3.3. Méthodologie	115
3.4. Résultats	116
3.4.1. Connaissances du type d'officine ayant répondu.....	116
3.4.2. Connaissance du changement de formulation.....	117
3.4.3. Concernant les déclarations d'effets indésirables :.....	123
3.4.4. Concernant la communication :	124
3.4.5. Concernant la logistique :	126
3.5. Conclusion.....	127
Partie IV : Discussion	129
1. Gestion de la crise dans les autres pays	130
2. Une crise toujours d'actualité	133
3. Ouverture	134
Annexes	141
Bibliographie	159
Sitographie.....	161
Serment de GALIEN	174

Liste des tableaux

Tableau 1 Médicaments disponibles en France à base de lévothyroxine en Août 2020 (D'après ANSM. Médicaments à base de lévothyroxine disponibles en France [En ligne]. [Cité le 6/12/20]. Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/content/download/177477/2320187/version/2/file/20200811_liste_medicaments_levothyrox_v3.pdf)	106
Tableau 2 Types de patient et conduite à tenir	137

Liste des figures

Figure 1 Schéma de la thyroïde (D'après Ganong W, Barret K, Barman S, Boitano S, Brooks H. Physiologie médicale. 3ème édition. Bruxelles: De Boeck; 2012.).....	28
Figure 2 Schéma de follicules thyroïdiens (D'après Ganong W, Barret K, Barman S, Boitano S, Brooks H. Physiologie médicale. 3ème édition. Bruxelles: De Boeck; 2012.).	28
Figure 3 Les hormones thyroïdiennes (D'après Ganong W, Barret K, Barman S, Boitano S, Brooks H. Physiologie médicale. 3ème édition. Bruxelles: De Boeck; 2012.).....	29
Figure 4 La synthèse des hormones thyroïdiennes (D'après Vander AJ, Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Physiologie humaine: les mécanismes du fonctionnement de l'organisme. Paris: Maloine; 2009.)	31
Figure 5 Régulation de la synthèse des sécrétions thyroïdiennes (D'après Leroux I. Cours de physiologie de la thyroïde de 3ème année de pharmacie. Rouen; 2014.)	35
Figure 6 Différents dosages de Lévothyrox® (D'après Le moniteur des pharmaciens.fr. Lévothyrox en grand conditionnement : un sale coup pour la rémunération du pharmacien. [En ligne]. 2018. [Cité le 25/09/19]. Disponible sur https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/levothyrox-en-grand-conditionnement-un-sale-coup-pour-la-remuneration-du-pharmacien.html)	39
Figure 7 L-thyroxine Serb® gouttes (D'après Serb. L-Thyroxine oral drops [En ligne]. [Cité le 25/09/19]. Disponible sur https://serb.eu/products/l-thyroxine-150mg/)	44
Figure 8 L-thyroxine Serb® injectable (D'après Serb. L-Thyroxine injectable [En ligne]. [Cité le 25/09/19]. Disponible sur https://serb.eu/products/l-thyroxine-02mg/)	44
Figure 9 Changement des boîtes de Lévothyrox® nouvelle formule (D'après Ordre national des pharmaciens. Levothyrox : changement de formule et de couleur des boîtes [En ligne]. 2017. [Cité le 25/09/19]. Disponible sur http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Levothyrox-changement-de-formule-et-de-couleur-des-boites)	46
Figure 10 Concept de la bioéquivalence, exemple entre princeps et générique (D'après ANSM. Qu'est-ce que la biodisponibilité et la bioéquivalence ? [En ligne]. 2016. [Cité le 16/03/20] Disponible sur https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4662cc38f128ef431f31decf55ec3bfd.pdf).....	50
Figure 11 La concentration plasmatique d'un principe actif en fonction du temps (D'après ANSM. Qu'est-ce que la biodisponibilité et la bioéquivalence ? [En ligne]. 2016. [Cité le 16/03/20] Disponible sur https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4662cc38f128ef431f31decf55ec3bfd.pdf).....	51
Figure 12 Cadre conceptuel des activités de veille sanitaire (D'après Ministère des solidarités et de la santé. La veille et l'alerte sanitaires en France. Rapport de l'InVS de 2011 [En ligne]. 2011. [Cité le 23/11/20]. Disponible sur https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_veille_alerte_sanitaire_France.pdf)	55
Figure 13 Logo de l'Afssaps (D'après https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-	

sur-la-substitution-des-specialites-a-base-de-levothyroxine-sodique-Lettre-aux-professionnels-de-sante)	58
Figure 14 Logo de l'InVS (D'après https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_veille_alerte_sanitaire_France.pdf)	59
Figure 15 Logo de l'Afssa (D'après https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2005sa0245.pdf)	59
Figure 16 Logo de l'Afse (D'après https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2003et0001Sy.pdf)	61
Figure 17 Dispositif de déclaration des EIGS : les acteurs impliqués (D'après Dramé M, Epstein J, Lavigne T, Collège universitaire des enseignants de santé publique. Santé publique. 4ème édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019.)	63
Figure 18 Logo de l'Afsset (D'après https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2007et0006Ra.pdf)	64
Figure 19 Logo des ARS (D'après https://www.ars.sante.fr/)	64
Figure 20 Chronologie de l'histoire de la sécurité sanitaire française	68
Figure 21 Les acteurs du système de sécurité sanitaire au niveau national (D'après Ministère des solidarités et de la santé. Organisation de la veille et de la sécurité sanitaire (VSS). Panorama des acteurs du système de sécurité sanitaire (2019) [En ligne]. 2019. [Cité le 24/11/20]. Disponible sur https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/acteursdudispositif_secusan-2019.pdf)	70
Figure 22 Logo de la DGS (D'après https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/organisation/organisation-des-directions-et-services/article/organisation-de-la-direction-generale-de-la-sante-dgs)	70
Figure 23 Logo du Haut Conseil de la Santé publique (D'après https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Hcsp#80)	73
Figure 24 Logo de SPF (D'après https://www.santepubliquefrance.fr/a-propos)	74
Figure 25 Logo de l'ANSES (D'après https://www.anses.fr/fr/content/iode)	75
Figure 26 Logo de la HAS (D'après https://www.has-sante.fr/jcms/c_452559/fr/la-has-en-bref)	76
Figure 27 Logo de l'ANSM (D'après https://www.ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/E#term_25552)	77
Figure 28 Organisation des sept vigilances sanitaires gérées par l'ANSM (D'après Dramé M, Epstein J, Lavigne T, Collège universitaire des enseignants de santé publique. Santé publique. 4ème édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019).....	80
Figure 29 Les acteurs du système de sécurité sanitaire au niveau régional (D'après Ministère des solidarités et de la santé. Organisation de la veille et de la sécurité sanitaire (VSS). Panorama des acteurs du système de sécurité sanitaire (2019) [En ligne]. 2019. [Cité le 24/11/20]. Disponible sur	https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/acteursdudispositif_secusan-2019.pdf)
	82
Figure 30 Logo des ARS (D'après https://www.ars.sante.fr/)	82
Figure 31 Organisation de la pharmacovigilance française (D'après Faure S, Clère N, Guerriaud M. Bases fondamentales en pharmacologie: sciences du médicament. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014).....	94
Figure 32 Dans quel milieu se situe votre officine ?	116
Figure 33 Quand avez-vous appris que les boîtes de Lévothyrox® allaient changer ?	117
Figure 34 Comment l'avez-vous appris ?	118

Figure 35 Avez-vous perçu que la formulation du Lévothyrox® était également modifiée ?	119
Figure 36 Estimez-vous avoir été suffisamment informés en amont du risque de déséquilibre thérapeutique ?	120
Figure 37 Auriez-vous attendu des informations supplémentaires ?	120
Figure 38 Comment vous êtes-vous informés de ces risques ?	122
Figure 39 Avez-vous noté une augmentation du nombre de patients se plaignant d'effets indésirables dus au Levothyrox® nouvelle formule ?	123
Figure 40 Avez-vous déclaré au CRPV les effets indésirables que les patients vous ont rapportés ?	123
Figure 41 Avez-vous rencontré des difficultés à expliquer ce changement aux patients ?	124
Figure 42 Les informations fournies par l'ANSM vous ont-elles aidé à gérer ces difficultés ?	125
Figure 43 Vous êtes-vous senti en difficulté sur le plan relationnel avec les patients (informations parfois discordantes entre l'ANSM et le ministère) ?	125
Figure 44 Vous êtes-vous senti en difficulté sur le plan logistique (informations parfois discordantes entre l'ANSM et le ministère) ?	126
Figure 45 Avez-vous rencontré des difficultés pour vous approvisionner en alternatives au Levothyrox® ?	126

Liste des abréviations

ABM : Agence de la BioMédecine

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé

AFSSE : Agence Française de Sécurité Sanitaire Environnementale

AFSSET : Agence Française de Sécurité Sanitaire Environnementale et du Travail

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARS : Agence Régionale de Santé

ASN : Autorité de Sûreté Nucléaire

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AUC : Area Under the Curve

AVK : AntiVitamine K

Cire : Cellules d'Intervention en Région

Cl : Chlore

CNP : Conseil National de Pilotage

Cnss : Comité National de la Sécurité Sanitaire

CORRUSS : Centre Opérationnel de Régulation et de Réponse aux Urgences Sanitaires et Sociales

CRAPS : Cellule Régionale d'Appui et de Pilotage Sanitaire

CRPV : Centres Régionaux de PharmacoVigilance

CSP : Code de la Santé Publique

CVAGS : Cellules de Veille, d'Alerte et de Gestion Sanitaires

DGS : Direction Générale de la Santé

DIT : DiIodoThyrosine

DJA : Dose Journalière Acceptable

EEN : Excipient à Effet Notoire

EFS : Etablissement Français du Sang

EFSA : European Food Safety Authority

EIGS : Evènements Indésirables Graves associés à des Soins

EMA : European Medicines Agency

ENSP : Ecole Nationale de Santé Publique

EPRUS : Etablissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires

FAO : Food and Agriculture Organization

FDA : Food & Drug Administration

GRAS : Generally Recognized As Safe

HAS : Haute Autorité de Santé

HPST : Hôpital, Patients, Santé et Territoires

I : Iode

INCA : Institut National du CAncer

INPES : Institut National de Prévention et d'Education à la Santé

INR : International Normalized Ratio

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

InVS : Institut Nationale de Veille Sanitaire

IRSN : Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

JO : Journal Officiel

LDL : Low Density Lipoprotein

MIT : MonoIodoThyrosine

Na : Sodium

O2 : Oxygène

OMEDIT : Observatoires des MEDicaments, Dispositifs médicaux et Innovations
Thérapeutiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORSAN : Organisation de la Réponse SANitaire

PNSP : Programme National pour la Sécurité des Patients

PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RNSP : Réseau National de Santé Publique

RREVA : Réseau REgional de Vigilances et d'Appui

SPF : Santé Publique France

SSP : Semaine de la Sécurité des Patients

T3 : Triiodothyronine

T4 : Thyroxine

T4L : Thyroxine Libre

TBG : Thyroxin-Binding Globulin

TG : ThyroGlobuline

TPO : ThyroPerOxydase

TR : Thyroid Receptors

TRH : THyroLibérine

TSH : THyreoStimuline

VSS : Veille et Sécurité Sanitaire

Introduction

Au fil des années, des crises sanitaires de nature médicamenteuse ont ponctué le paysage médiatique français : du Thalidomide® à l'affaire du Médiator®, et plus récemment à propos du changement de formulation du Lévothyrox®. Ces crises ont permis des transformations dans nos institutions afin de les améliorer et d'établir le système actuel de maillage de la veille sanitaire française.

A une ère où l'hyperconnection est de rigueur, avec les médias, dits « classiques » (presse écrite, télévision, radio), et plus encore avec les « nouveaux » médias (réseaux sociaux, tels twitter, facebook...), les informations se transmettent de plus en plus rapidement, de plus en plus facilement, mais sans forcément avoir été vérifiées. Le système de veille sanitaire se doit donc d'être performant et suffisamment efficace afin d'avoir une communication adaptée dans le fond et dirigée vers les bonnes cibles.

Un véritable enjeu pour les autorités est également de détecter, prendre en compte et apporter les réponses face aux problématiques soulevées par le médicament, de façon rapide et adaptée, afin d'éviter une panique injustifiée de la population. En France, c'est le système de pharmacovigilance qui permet entre autres de relever les effets indésirables après la mise sur le marché des médicaments. Celui-ci a évolué au fur et à mesure de ces crises, afin de réagir au plus vite lorsqu'une anomalie est détectée et de prendre les décisions en conséquence de la situation.

Le pharmacien d'officine est un membre important dans ce maillage de la surveillance sanitaire. Il est en première ligne pour détecter les effets indésirables éventuels et retransmettre aux autorités compétentes ce dont il a été témoin. Il est également présent pour répondre aux interrogations légitimes des patients. Il est ainsi important qu'il soit une cible principale de la communication organisée par les autorités de santé.

En mars 2017, en France, le changement de formulation du Lévothyrox®, utilisé par près de 3 millions de personnes (site internet n°81) a un impact sans précédent. Suite à une demande de l'ANSM, en 2012, le laboratoire Merck, alors en monopole sur les médicaments sous forme de comprimés, à base de lévothyroxine, change la formulation du Lévothyrox®. Le Lévothyrox® est un médicament à marge thérapeutique étroite (peu d'écart entre la dose

active et la dose toxique) et demande une prise en charge fine. Ce changement de formulation a provoqué de grandes réactions parmi les patients traités. Ce phénomène tout à fait inattendu nous amène donc à nous demander comment une crise sanitaire se développe ? Quels sont les facteurs la favorisant ? Comment en sortir ? Quelles leçons en tirer pour le futur ?

Cette thèse va ainsi traiter des crises sanitaires d'aspects médicamenteuses et répondre à différentes problématiques qui en découlent : Comment s'organise ce système de détection des effets indésirables ? Quelles sont les instances mises en jeu ? De quelle façon une crise sanitaire se développe-t-elle ? De quelle manière est-elle gérée ? Comment le pharmacien d'officine arrive-t-il à faire face aux interrogations de ces patients ? Quel est l'incidence des médias ? Quel est le rôle de la communication ? Pour essayer de répondre à cela, nous allons donc nous appuyer sur le changement de formulation du Lévothyrox[®].

Nous allons dans un premier temps exposer un rappel de la physiologie de la thyroïde et des médicaments disponibles, puis détailler comment une crise sanitaire peut se développer en présentant les systèmes de surveillance. Ensuite nous retracerons la gestion de la crise par les autorités de santé et développerons le vécu des pharmaciens d'officine de Seine Maritime et de l'Eure via une étude. Enfin nous discuterons de ce l'on peut retenir des crises sanitaires, et en particulier de celle relative au Lévothyrox[®]. Nous prendrons exemple sur le vécu de ce changement dans d'autres pays ayant des cultures différentes à la nôtre et donnerons des pistes pour d'éventuelles améliorations possibles pour l'avenir.

Partie I : Hypothyroïdie et Lévothyrox®

Nous allons débiter par des rappels concernant l'hypothyroïdie, qui est la pathologie traitée par le Lévothyrox®, puis nous nous attarderons sur le Lévothyrox® en lui-même ainsi que les alternatives qui étaient disponibles sur le marché avant le changement de formulation. Enfin, nous détaillerons en quoi consiste le changement de formulation.

1. Rappels physiopathologiques sur la glande thyroïde

La glande thyroïde est l'une des plus grosses glandes endocrines de l'organisme. (Ganong et al. 2012) Une glande (« organe dont la fonction est de produire une sécrétion ») (Robert et al. 2004) endocrine sécrète des hormones qui sont des « substance[s] chimique[s] élaborée[s] par un groupe de cellules ou un organe et qui exerce une action spécifique sur d'autres tissus ou d'autres organes » (Robert et al. 2004)

Elle a deux fonctions essentielles : la production des hormones thyroïdiennes, ce qui nous intéresse dans cet exposé, ainsi que la sécrétion de calcitonine (hormone régulant le taux de calcium circulant).

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle essentiel, favorisant l'activité des tissus, en maintenant leur métabolisme au niveau optimal pour un fonctionnement normal, et stimulant la consommation en oxygène par la plupart des cellules du corps.

Elles jouent également un rôle de régulation dans le métabolisme des glucides et des lipides, ayant pour conséquence une influence sur la masse corporelle ainsi que l'activité mentale. Elles sont indispensables, chez l'enfant, pour le développement normal de sa croissance ainsi que de son système nerveux. (Ganong et al. 2012)

1.1. Anatomie

La glande thyroïde pèse environ 20 grammes (Leroux 2014) et est située devant la trachée, prenant la forme d'un papillon. Elle se compose de deux lobes symétriques (un droit et un gauche) reliés par un pont : l'isthme thyroïdien. Il peut parfois y avoir un troisième petit lobe inconstant, le lobe pyramidal, prenant naissance sur l'isthme. (Ganong et al. 2012)

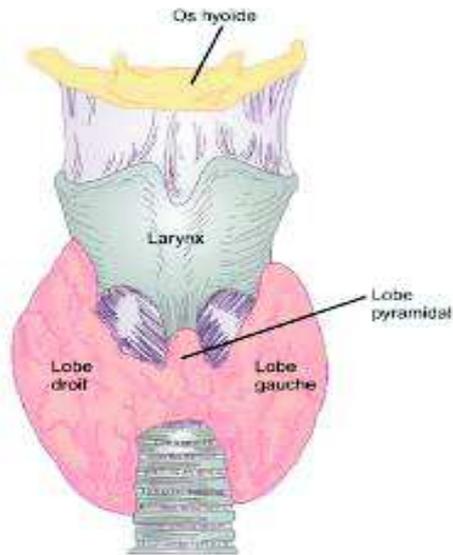


Figure 1 Schéma de la thyroïde (D'après Ganong W, Barret K, Barman S, Boitano S, Brooks H. Physiologie médicale. 3ème édition. Bruxelles: De Boeck; 2012.)

Elle est très vascularisée, et reçoit un apport de sang par les artères thyroïdiennes supérieures (branches des artères carotides externes) et inférieures (branches des artères subclavières). L'apport sanguin ressort par les veines thyroïdiennes supérieures, moyennes et inférieures qui s'abouchent dans les veines jugulaires internes (veines supérieures et moyennes) ou les veines subclavières (veines inférieures). (Leroux 2014; Netter et al. 2019)

Elle a l'un des débits sanguins par gramme de tissu les plus élevés de tous les organes du corps. (Ganong et al. 2012)

Cette glande est formée de follicules qui participent à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Chaque follicule est entouré de cellules folliculaires, contenant le colloïde au centre, dont la quantité varie selon l'activité. Entre les follicules, on retrouve les cellules parafolliculaires (ou cellules C) qui sécrètent la calcitonine. Lorsque le follicule est inactif, les cellules folliculaires sont aplaties et le colloïde prend une place importante. Lorsqu'il augmente son activité, les cellules folliculaires deviennent cubiques, le colloïde est moins important et des lacunes de résorption apparaissent. (Ganong et al. 2012; Leroux 2014)

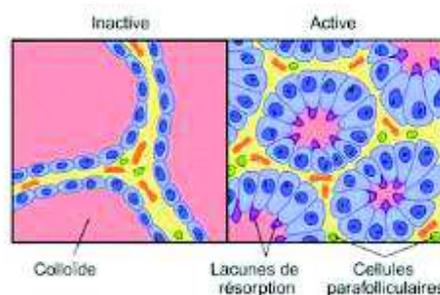


Figure 2 Schéma de follicules thyroïdiens (D'après Ganong W, Barret K, Barman S, Boitano S, Brooks H. Physiologie médicale. 3ème édition. Bruxelles: De Boeck; 2012.)

1.2. Le métabolisme de l'iode

L'iode est trouvé dans l'alimentation et est absorbé dans l'intestin. Il est nécessaire d'avoir un apport journalier minimum de 150 µg par jour, principalement apporté par le sel de table, les crustacés et poissons, ainsi que les produits laitiers. Il ne doit pas dépasser 600 µg par jour chez l'adulte selon l'EFSA (European Food Safety Authority), à adapter à chaque tranche d'âge. (Leroux 2014) (Site internet n°1) Un excès ou un déficit en iode inhibent tous deux l'activité de la thyroïde. (Ganong et al. 2012)

De cet apport, 120 µg d'iode est capté par la thyroïde sous forme d'iodures afin de synthétiser les hormones thyroïdiennes. L'iode est rejeté en très grande majorité dans les urines. (Ganong et al. 2012; Leroux 2014)

1.3. Les hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes sont formées dans les cellules folliculaires de la thyroïde. Les principales hormones sécrétées par la thyroïde sont : la thyroxine (T4, contenant 4 atomes d'iode) et dans une moindre mesure la triiodothyronine (T3, contenant 3 atomes d'iode). (Ganong et al. 2012; Leroux 2014)

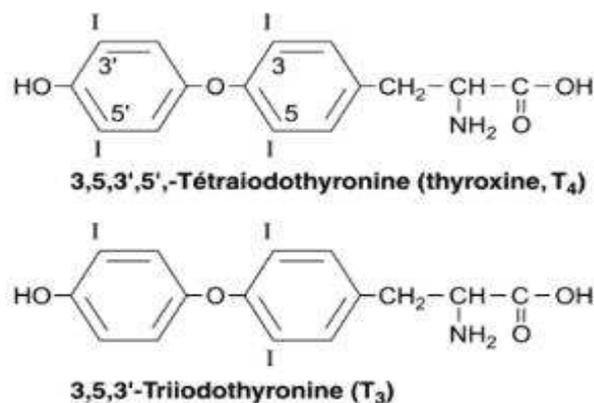


Figure 3 Les hormones thyroïdiennes (D'après Ganong W, Barret K, Barman S, Boitano S, Brooks H. Physiologie médicale. 3ème édition. Bruxelles: De Boeck; 2012.)

1.4. La synthèse des hormones thyroïdiennes

Elles sont synthétisées grâce à l'iodation et la condensation de molécules de tyrosine de la thyroglobuline (une glycoprotéine fabriquée dans la thyroïde se retrouvant dans le colloïde).

Cette synthèse se fait en trois étapes :

1. Capture de l'iode par la cellule folliculaire, en fonction de l'apport alimentaire, de façon active par le cotransport Na^+/I^- (pompe à iodures).
L'iodure diffuse ensuite vers la lumière du colloïde par la pendrine (un antiport Cl^-/I^-). L'iodure est alors oxydé en I^0 par la TPO (thyropéroxydase).
2. Incorporation de l'iode à la thyrosine de la thyroglobuline sous la forme I^0 .
Une ou deux molécules d'iode sont incorporées à la thyrosine, formant ainsi la MIT (monoiodothyrosine) ou la DIT (diiodothyrosine). (Selon une autre théorie, le couplage des iodes formant les MIT et DIT pourrait se faire après détachement de la thyrosine (Ganong et al. 2012)). Il y a ensuite une condensation d'une MIT et d'une DIT ou de deux DIT sur la thyrosine. Cette réaction est catalysée par la TPO, donnant ainsi réciproquement, les précurseurs de la T3 et de la T4. Ces précurseurs demeurent dans le colloïde jusqu'à en avoir besoin. Un être humain peut donc rester jusqu'à deux mois sans consommation de produits iodés avant d'avoir un déclin des concentrations des hormones circulantes.
3. Endocytose de la thyroglobuline contenant les molécules de T3 et T4.
Les vésicules d'endocytose fusionnent avec les lysosomes contenant les enzymes lysosomiales qui libèrent les hormones T3 et T4 de la thyroglobuline. Les hormones peuvent ensuite être libérées dans le sang. Les acides aminés libérés suite à la dégradation de la thyroglobuline sont recyclés pour servir de nouveau à la synthèse d'une thyroglobuline dans la cellule folliculaire. (Ganong et al. 2012; Leroux 2014; Vander et al. 2009)

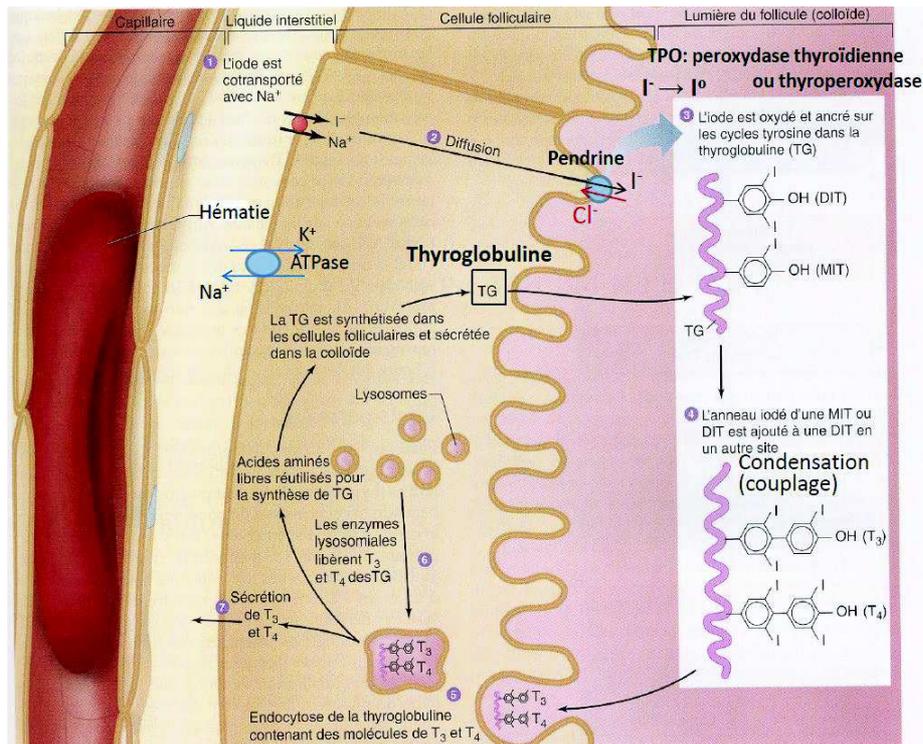


Figure 4 La synthèse des hormones thyroïdiennes (D'après Vander AJ, Widmaier EP, Raff H, Strang KT. *Physiologie humaine: les mécanismes du fonctionnement de l'organisme*. Paris: Maloine; 2009.)

Dans la thyroïde humaine, on retrouve en moyenne 23 % de MIT, 33 % de DIT, 35 % de T4 et 7% de T3. Il y a également des traces de RT3 (reverse T3, la 3^{ème} molécule d'iode est sur un autre carbone : 3,3',5'-triiodothyronine) non active biologiquement et d'autres composés. (Ganong et al. 2012; Leroux 2014)

Suite à cette synthèse, la thyroïde sécrète chaque jour 80µg de T4, 4µg de T3 et 2µg de RT3. Les MIT et les DIT ne sont pas sécrétés. La T4 sera ensuite convertie en T3 (hormone plus active) dans les tissus grâce à des 5' désiodases.

1.5. Le transport des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes sont très lipophiles et en très grande majorité liées à des protéines dans le plasma ou dans les tissus (99,8% pour la T3 et 99,98% pour la T4). La concentration plasmatique totale en T4 est comprise en moyenne entre 60 et 160 nmol/L et celle de la T3 entre 1 et 2,9 nmol/L.

Les formes libres de T3 et T4 sont les formes actives physiologiquement de ces hormones, les hormones liées servent de pool de réserve.

Les hormones sont liées en grande majorité à la thyroxin-binding globulin (TBG), et de façon moindre à la transthyrétine (thyroxin-binding prealbumin) pour la T4 et à l'albumine pour la T3. (Ganong et al. 2012; Leroux 2014)

1.6. Métabolisme des hormones thyroïdiennes

La T3 est 3 à 5 fois plus active que la T4. La T4 a une demi-vie plus longue (environ 6 jours) que la T3. Elles sont toutes les deux désiodées dans les reins, le foie et de nombreux autres tissus. Cela permet alors l'apport local spécifique en T3. (Leroux 2014)

Chez l'adulte, un tiers de la T4 circulante est convertie en T3, permettant un apport de T3 aux tissus (formation ainsi de 87% de la T3) par les désiodases. Il y en existe trois différentes : D1, D2 et D3, présentes dans différents organes. Ce sont des sélénoprotéines, c'est-à-dire qu'elles contiennent de la sélénocystéine, un acide aminé rare où le soufre est remplacé par le sélénium. (Ganong et al. 2012; Leroux 2014) Ces désiodases semblent permettre le maintien du rapport T3/T4, qui varie en fonction des tissus. (Leroux 2014)

45 % de la T4 est convertie en RT3 qui est inactive. Il y a un équilibre entre la T3 et la RT3 en fonction de l'état de l'organisme et en particulier en fonction de l'alimentation. Lors d'un jeûne, par exemple, pour économiser le métabolisme (préservation des calories et des protéines), le taux plasmatique de T3 diminue et celui de la RT3 augmente. (Leroux 2014)

Une partie de la T3 et T4 est inactivée par désamination, une autre par décarboxylation et la dernière partie est conjuguée dans le foie pour former des sulfates et des glucuronides afin d'être éliminée dans les selles ou réabsorbée par le cycle entéro-hépatique. (Ganong et al. 2012; Leroux 2014)

1.7. Actions physiologiques des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes se fixent sur les récepteurs thyroïdiens TR (thyroid receptors) dans les cellules, afin d'exercer leurs effets sur l'organisme. On peut noter que ces récepteurs ont une affinité plus forte pour T3 par rapport à T4. Ces récepteurs TR (TR α et TR β) appartiennent à la superfamille des facteurs transcriptionnels nucléaires sensibles aux hormones, c'est-à-dire que lorsque l'hormone thyroïdienne entre dans les cellules et se fixe

sur un récepteur TR, il se forme un complexe qui se fixe à l'ADN et modifie l'expression de certains gènes. Cela crée alors une réponse cellulaire. T3 est 3 à 5 fois plus puissante que T4. La RT3 est inactive. (Ganong et al. 2012; Leroux 2014)

1.7.1. Effet calorigène

Les hormones thyroïdiennes augmentent la consommation en oxygène (O₂) du métabolisme basal, sauf quelques exceptions : au niveau du cerveau adulte, de l'utérus, des testicules, de l'adénohypophyse, des ganglions lymphatiques et de la rate. (Ganong et al. 2012)

Le métabolisme basal correspond à la « quantité de chaleur que produit, par heure et par mètre carré de la surface du corps, un sujet à jeun et au repos » (Robert et al. 2004), c'est-à-dire sa consommation en oxygène et en énergie.

Ces hormones permettent également la thermorégulation corporelle, afin que le corps puisse répondre à un changement de température de l'environnement (surtout chez les enfants et les nourrissons). (Leroux 2014) De fortes doses d'hormones thyroïdiennes peuvent augmenter la température corporelle. (Ganong et al. 2012)

1.7.2. Effets sur le métabolisme intermédiaire

A dose physiologique, ces hormones sont anabolisantes, elles sont indispensables pour une bonne croissance, ainsi qu'un développement normal du squelette chez l'enfant. Elles potentialisent les effets de l'hormone de croissance sur les tissus.

A dose supra-physiologique, ces hormones sont catabolisantes, elles favorisent donc la perte de masse musculaire par dégradation des protéines. (Ganong et al. 2012; Leroux 2014)

T3 et T4 favorisent l'absorption des sucres par l'intestin. A dose supra-physiologique, elles favorisent la glycogénolyse (« destruction du glycogène pour produire du glucose » (Robert et al. 2004)) et la néoglucogenèse (« synthèse des glucides par l'organisme à partir des lipides ou des protides, lorsque les réserves de glucides sont insuffisantes » (Robert et al. 2004)). Cela provoque alors une hyperglycémie, compensée partiellement par l'activation du métabolisme. (Leroux 2014)

Enfin, les hormones thyroïdiennes ont une action lipolytique. En effet les acides gras sont utilisés pour fournir plus d'énergie. Des récepteurs des LDL (low density lipoprotein, lipoprotéines de faible densité) se forment au niveau du foie, ce qui provoque une diminution

du cholestérol circulant, avant même l'augmentation du métabolisme. Les réserves lipidiques de l'organisme se voient alors diminuées également sur une longue période. (Ganong et al. 2012; Leroux 2014)

1.7.3. Effets sur le métabolisme hydrominéral

Les hormones thyroïdiennes augmentent la filtration glomérulaire au niveau des reins. Cela explique la rétention d'eau et de sodium dans le cas d'une hypothyroïdie.

1.7.4. Effets cardiovasculaires

Les hormones thyroïdiennes augmentent le débit cardiaque et sensibilisent le cœur et les vaisseaux à l'action des catécholamines (noradrénaline et adrénaline) : inotrope (augmente la force de contraction) et chronotrope (augmente la fréquence cardiaque) positifs. Elles augmentent également l'expression des récepteurs des catécholamines (β -adrénergiques) et de leurs effecteurs. (Ganong et al. 2012; Leroux 2014)

1.7.5. Effet sur l'hématopoïèse

Les hormones thyroïdiennes favorisent l'activité de la moelle osseuse et l'absorption intestinale de vitamine B12 (indispensable à la maturation des globules rouges). Elles ont donc une action positive sur l'hématopoïèse. (Leroux 2014)

1.7.6. Effets sur le système nerveux

Les hormones thyroïdiennes ont un effet favorable sur le développement du système nerveux central (cortex, noyaux gris centraux et cochlée), dû également à une augmentation de la sensibilité aux catécholamines. Une hypothyroïdie chez l'enfant peut provoquer un retard mental, pouvant également toucher la motricité et l'appareil auditif.

Lorsque le cerveau est formé, une hypothyroïdie provoque alors un ralentissement du fonctionnement cérébral, à l'inverse, une hyperthyroïdie conduit à une accélération de l'activité cérébrale, une irritabilité et une agitation.

Le taux d'hormones thyroïdiennes joue également sur le temps de réflexe d'étirement des individus, un allongement des réflexes est observé chez les individus en hypothyroïdie et inversement dans le cas d'une hyperthyroïdie. (Ganong et al. 2012)

1.7.7. Effet sur la croissance et la maturation osseuse

Les hormones thyroïdiennes sont indispensables à une croissance et une maturation osseuse normale, elles stimulent la sécrétion de l'hormone de croissance et en potentialisent les effets. (Ganong et al. 2012; Leroux 2014)

1.7.8. Effet sur la coloration de la peau

Les hormones thyroïdiennes sont indispensables dans la transformation du β -carotène en vitamine A dans le foie. Une carence en hormones provoque alors une accumulation de β -carotène et donc une coloration jaune de la peau et un déficit en vitamine A. (Ganong et al. 2012; Leroux 2014)

1.7.9. Effet sur le système reproducteur

Les hormones thyroïdiennes sont essentielles au cycle menstruel normal et à la fécondité. (Leroux 2014)

1.8. Régulation de la fonction thyroïdienne

Les sécrétions thyroïdiennes sont stimulées par la TRH (thyrolibérine), sécrétée par l'hypothalamus qui elle-même favorise la TSH (thyreostimuline), sécrétée par l'antéhypophyse (lobe antérieur de l'hypophyse). Les hormones T3 et T4 libres jouent le rôle de rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse.

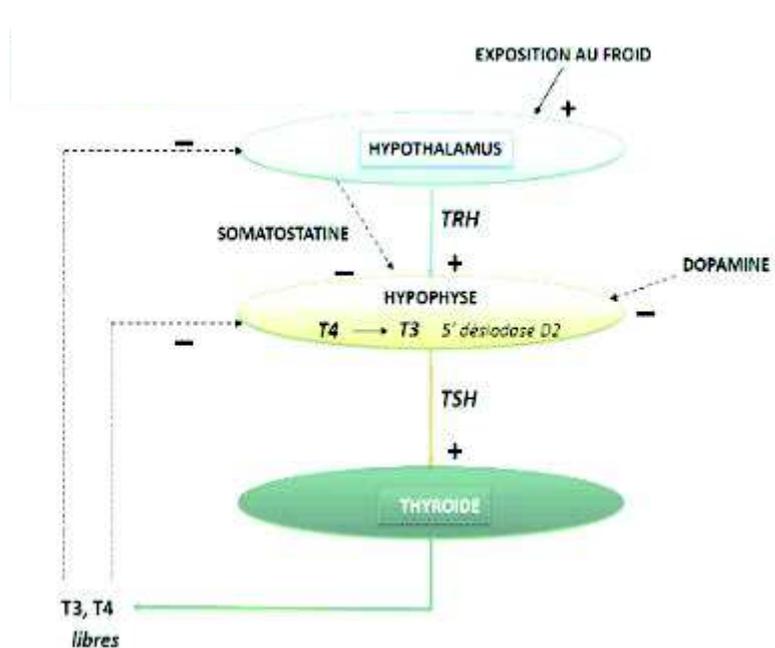


Figure 5 Régulation de la synthèse des sécrétions thyroïdiennes (D'après Leroux I. Cours de physiologie de la thyroïde de 3ème année de pharmacie. Rouen; 2014.)

2. Les médicaments de l'hypothyroïdie

2.1. Rappel sur l'hypothyroïdie

2.1.1. Définitions

L'hypothyroïdie ou myxœdème (Ganong et al. 2012) est le trouble le plus fréquent affectant la glande thyroïde, avec une incidence trois fois supérieure chez les femmes que chez les hommes. Chaque année, le nombre de nouveaux cas n'excède pas 4/1000 femmes et est inférieur à 1/1000 hommes. Sa fréquence augmente avec l'âge, notamment après 65 ans. (Site internet n°2)

Elle est le plus souvent acquise. L'hypothyroïdie congénitale est rare, notamment dans les pays développés, un dépistage systématique étant réalisé sur tous les nourrissons dans les deux à trois jours suivant la naissance, en France. (Sites internet n°2 et 3)

L'hypothyroïdie correspond à un déficit en hormones thyroïdiennes qui peut être provoqué par

- une atteinte de la glande thyroïde elle-même (hypothyroïdie primaire), la plus fréquente,
- ou une atteinte hypothalamo-hypophysaire (hypothyroïdie secondaire), beaucoup plus rare.

Lors d'une hypothyroïdie primaire, on observe une élévation de la TSH. La T4L (T4 libre) est dosée en deuxième intention. Si elle est normale, il s'agit d'une hypothyroïdie fruste (forme précoce), c'est celle que l'on observe le plus souvent, car le dosage de TSH est réalisé assez fréquemment dans un bilan sanguin global, où les symptômes sont encore peu importants. Si la T4L est diminuée, il s'agit d'une hypothyroïdie patente (forme installée depuis plus longtemps).

Lors d'une hypothyroïdie secondaire, la T4L est basse et la TSH est basse ou normale si l'origine est hypophysaire, ou légèrement augmenté si l'origine est hypothalamique. (Raverot et CEEDMM 2019)

2.1.2. Symptômes

L'installation des hypothyroïdies est souvent lente, discrète et peu spécifique, ce qui peut retarder son diagnostic. L'intensité des symptômes est fonction de l'ancienneté et de l'origine de l'hypothyroïdie. Plus elle est diagnostiquée précocement, plus les symptômes seront modestes.

Au niveau de l'état général de l'individu, on peut observer un syndrome d'hypométabolisme, pouvant provoquer de l'asthénie physique et intellectuelle, une prise de poids contrastant avec une baisse de l'appétit, une mauvaise tolérance au froid (hypothermie et frilosité), de la constipation et des atteintes cardiaques (le plus fréquemment une bradycardie).

Au niveau de la peau, une pâleur peut apparaître (due à une anémie), ou au contraire une couleur jaunâtre (par hypercaroténémie). La peau et les ongles sont plus secs, la peau peut desquamer, la pilosité diminue, notamment au niveau de la queue des sourcils, les cheveux deviennent secs et cassants. La sudation peut se raréfier. On peut également observer un myxœdème qui correspond à une infiltration de la peau, en particulier au niveau des mains provoquant un syndrome du canal carpien, des pieds, au niveau du visage (« faciès lunaire ») et au niveau des muqueuses donnant ainsi une voix rauque et produisant un gonflement de la langue.

Enfin, une atteinte neurologique peut également être présente, avec notamment un raidissement du corps, des crampes, des mouvements ralentis, ainsi que des troubles endocriniens (diminution voire disparition des règles, de la libido) et un état dépressif.

La forme la plus sévère est le coma myxœdémateux, qui est très rare de nos jours, souvent lors d'hypothyroïdies anciennes, en période hivernale, suite une agression du corps (infections, chirurgie, traitement sédatif). Il se manifeste par un début progressif, un ralentissement psychomoteur, des troubles de la vigilance. Le coma est calme, hypotonique, avec des réflexes ostéo-tendineux diminués et une hyponatrémie. Le taux de mortalité est élevé. (Raverot et CEEDMM 2019)

2.1.3. Etiologies

Nous allons nous intéresser aux étiologies des hypothyroïdies primaires, étant les seules à être traitées par Levothyrox®, du fait de leur origine.

La carence en iode est la première cause d'hypothyroïdie dans le monde (site internet n°2), cependant, dans les pays développés, suite à l'ajout d'iode dans le sel de table (Ganong et al. 2012), les principales causes sont auto-immunes ou iatrogènes.

- *Les thyroïdites auto-immunes*

Les thyroïdites auto-immunes sont dues à une hyperexcitation du système immunitaire. L'organisme produit alors des auto-anticorps dirigés contre les cellules thyroïdiennes, ce qui provoque une diminution de la production des hormones thyroïdiennes. (Site internet n°2)

La plus fréquente est la thyroïdite de Hashimoto, se caractérisant par un goitre constant, ferme et irrégulier, ainsi que par la présence des anticorps anti-TPO (anti-thyroperoxydase), ou anti-Tg (anti-thyroglobuline) si ces derniers sont absents (très rarement le cas). Elle peut être isolée, mais elle est fréquemment associée à d'autres pathologies auto-immunes chez l'individu ou sa famille, comme le diabète de type 1, le vitiligo ... Elle est initialement asymptomatique, mais évolue en hypothyroïdie par destruction de la glande thyroïde. (Raverot et CEEDMM 2019)(Site internet n°2)

La thyroïdite atrophique survient essentiellement chez la femme ménopausée, contrairement à la thyroïdite de Hashimoto, on ne retrouve pas de goitre (taille de la thyroïde normale ou légèrement diminuée), mais l'on retrouve les mêmes auto-anticorps. (Site internet n°2)

La thyroïdite auto-immune du post-partum présente également les mêmes mécanismes auto-immuns que les deux précédentes, avec un léger goitre. (Raverot et CEEDMM 2019) Elle concerne 5 à 10 % des grossesses. Elle est le plus souvent transitoire et résolutive dans l'année, cependant 20 % d'entre elles conduisent à une hypothyroïdie sur le long terme. (Raverot et CEEDMM 2019)(Site internet n°2)

- *Les thyroïdites iatrogènes*

Elles sont dues à une réaction inflammatoire induite par radiothérapie cervicale ou par des traitements de cancers (immunothérapie, anti-tyrosine kinase), des traitements iodés (produits de contrastes, amiodarone, iode radioactif), par les interférons (traitements d'hépatites virales notamment) ou encore le lithium. (Raverot et CEEDMM 2019)(Site internet n°2)

- *Autres causes*

L'hypothyroïdie congénitale est très rare en France, car diagnostiquée systématiquement à la naissance, comme vu précédemment. Elle peut être due à un développement anormal de la thyroïde, appelé dysgénésie thyroïdienne (thyroïde ectopique, hypoplasie thyroïdienne). (Raverot et CEEDMM 2019)(Site internet n°2)

Enfin, la thyroïdite de Quervain est une inflammation de la thyroïde faisant suite à une infection virale. Elle guérit spontanément en 2 à 3 mois. (Site internet n°2)

Nous allons ainsi traiter les différents traitements disponibles pour soigner les hypothyroïdies, dont fait partie le Lévothyrox®.

2.2. Les médicaments de l'hypothyroïdie

Les patients atteints d'une hypothyroïdie sont traités, en première intention, par hormonothérapie substitutive par lévothyroxine sodique, par voie orale, en une prise par jour, à jeun le matin, de préférence 30 minutes avant le petit déjeuner. (Dorosz et al. 2014)

2.2.1. Le Lévothyrox®



Figure 6 Différents dosages de Lévothyrox® (D'après *Le moniteur des pharmaciens.fr*. Lévothyrox en grand conditionnement : un sale coup pour la rémunération du pharmacien. [En ligne]. 2018. [Cité le 25/09/19]. Disponible sur <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/levothyrox-en-grand-conditionnement-un-sale-coup-pour-la-remuneration-du-pharmacien.html>)

Les informations concernant le Lévothyrox® sont précisées dans le Vidal, le Dorosz, la notice ou encore le RCP (résumé des caractéristiques du produit), disponibles pour ces deux derniers sur le site des bases des données publiques du ministère de la santé : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0250818.htm>.

Le Lévothyrox® ou L-T4 (isomère lévogyre de l'hormone T4) est obtenu par synthèse totale et se présente sous forme de petits comprimés sécables en deux. (Tharasse 2014) Il appartient à la liste II des spécialités et est remboursé à 65 % par la sécurité sociale. (Site internet n°4) Sa première AMM (Autorisation de mise sur le marché) date du 2 juin 1980, pour le dosage de 50 µg. (Site internet n°5) Ensuite, ont suivi les dosages 100 µg, 25 µg, 75 µg, 150 µg, 125 µg, 175 µg, 200 µg, et depuis récemment les dosages 88 µg, 112 µg et 137 µg, permettant une meilleure adaptation de la posologie.

Il fait partie de la liste des médicaments dits « MTE » (à marge thérapeutique étroite) (Site internet n°6) ou substance dite « à dose critique » (Site internet n°7), c'est-à-dire, un « médicament pour lequel la différence entre dose efficace et dose toxique est faible ». (Site internet n°8) En effet, le corps est très sensible aux moindres variations des hormones thyroïdiennes, qu'elles soient endogènes ou exogènes.

Ses indications sont : les hypothyroïdies et les circonstances associées ou non à une hypothyroïdie nécessitant de freiner la TSH. (Site internet n°4)

La posologie du Lévothyrox® nécessite donc une attention toute particulière, notamment lors de l'initiation du traitement. La première instauration se fait en général à 25 ou 50 µg/jour, une augmentation par paliers progressifs de 12 à 50 µg se fait alors toutes les 2 à 4 semaines. La dose cible est généralement de 100 ou 150 µg/jour (soit 1,6 µg/kg/jour), mais cela peut varier énormément en fonction de chaque individu et du type d'hypothyroïdie. Chez un individu à risque (plus de 70 ans, avec une pathologie cardiaque ou à risque de pathologie cardiaque), les augmentations de palier peuvent se faire encore plus progressivement. A l'inverse, lors d'une thyroïdectomie totale ou subtotale, la posologie cible peut être instaurée à l'initiation du traitement.

Au bout de 8 semaines, si le dosage de la TSH est correcte, le traitement est poursuivi à la même posologie, avec un contrôle annuel de la TSH et de la T4 libre (si l'état clinique du patient est stable). Si au contraire, le dosage de la TSH n'est pas dans la normale, l'adaptation de la posologie se fait par palier de 12,5 µg jusqu'à normalisation. Un dosage réalisé avant

6 semaines de traitement, n'a pas d'intérêt, l'effet maximal est obtenu au bout de 4 à 6 semaines (sa demi-vie plasmatique étant de 6 à 7 jours).

Ce traitement est en général poursuivi à vie, un changement sur le médicament peut donc entraîner des répercussions sur la vie du patient qu'il ne faut pas négliger. La posologie des hormones thyroïdiennes peut varier en fonction des périodes de la vie, notamment un besoin accru lors d'une grossesse, ou une diminution des besoins avec l'âge.(Dorosz et al. 2014)(Sites internet n°4 et n°9)

Les principaux effets secondaires du Lévothyrox® sont :

- des signes d'hyperthyroïdie par surdosage (le plus fréquent), traduisant une thyrotoxicose lors des cas les plus sévères, avec possibilité d'apparition de plusieurs symptômes comme une nervosité accrue, de l'irritabilité, des insomnies, des céphalées, une tachycardie, une élévation de température, des sueurs, un amaigrissement et de la diarrhée. Dans ce cas, le traitement est arrêté quelques jours et repris à une dose moindre ;
- une aggravation de cardiopathie (le plus redouté), par augmentation du travail du cœur et augmentation de la consommation en oxygène, on utilisera un β -bloquant dans ce cas ;
- un risque d'insuffisance surrénalienne aiguë, en cas d'hypothyroïdie sévère ou d'origine centrale, on utilise dans ce cas, en prévention, un traitement par hydrocortisone au préalable ;
- chez l'enfant, possibilité d'hypercalciurie ;
- des réactions d'hypersensibilité aux excipients ou à la formule active, comme des éruptions cutanées, urticaire, prurit, angio-œdème, dyspnée et érythème.(Dorosz et al. 2014; Tharasse 2014)(Site internet n°4)

Le Lévothyrox® est contre-indiqué lors d'une hypersensibilité à la formule active ou à des excipients, d'une hyperthyroïdie (sauf dans des protocoles de soins précis) ou d'une insuffisance surrénalienne aiguë non traitée.

Il est déconseillé lors de cardiopathies décompensées, coronaropathies ou troubles du rythme non contrôlés.

Lors d'une grossesse, le traitement par Lévothyrox® doit être maintenu. Il passe très peu la barrière placentaire, donc il n'a pas de conséquence sur le fœtus. Il est important que la femme enceinte ne soit pas en hypothyroïdie, afin de ne pas déclencher une hypothyroïdie fœtale, qui peut, comme vu précédemment, avoir de lourdes conséquences sur la santé du fœtus. La surveillance clinique et biologique sera renforcée, notamment dans la première moitié de la grossesse. De même, lors d'un allaitement, le Lévothyrox® passe à faibles concentrations dans le lait maternel, le traitement doit donc être maintenu, sans conséquence chez l'enfant. (Site internet n°4)

Une surveillance renforcée doit être observée chez les patients dits « à risque », les femmes enceintes et en âge de procréer, les nouveaux-nés et les enfants, les patients ayant des antécédants de cancer thyroïdien et les femmes ménopausées notamment en cas d'ostéoporose où les taux supraphysiologiques de lévothyroxine doivent être évités. (Sites internet n°4 et 9)

Le Lévothyrox® possède plusieurs interactions avec des médicaments à prendre en compte :

- résines échangeuses d'ions, sels de fer et calcium, agents topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants, provoquant une diminution de l'activité des hormones thyroïdiennes, et donc à prendre à un intervalle de 2 heures avec celles-ci,
- inducteurs enzymatiques, comme les anticonvulsivants ou la rifampicine, qui augmentent le métabolisme hépatiques des hormones thyroïdiennes, ce qui peut provoquer une hypothyroïdie. Il faut donc surveiller le dosage de T3 et T4, et adapter la posologie du Lévothyrox® lors du traitement par inducteur enzymatique et à son arrêt,
- antipaludéens de synthèse (chloroquine et proguanil), pouvant également provoquer une hypothyroïdie
- inhibiteurs de protéase boostés par ritonavir, comme le lopinavir, pouvant diminuer l'efficacité des hormones thyroïdiennes en augmentent aussi leur métabolisme hépatique,
- estrogènes non contraceptifs pouvant induire une hypothyroïdie clinique, nécessitant une surveillance biologique

- l'imatinib et le sunitinib (inhibiteurs de tyrosine kinase, utilisés dans le traitement de certains cancers) sont susceptibles de diminuer l'efficacité de la lévothyroxine, la fonction thyroïdienne est donc à surveiller étroitement
- l'orlistat, utilisé dans le traitement de l'obésité, peut diminuer l'absorption des hormones thyroïdiennes (Site internet n°4)
- l'action des AVK (antivitamines K) peut être potentialisée, les hormones thyroïdiennes augmentant le catabolisme des facteurs de la coagulation, cela peut alors induire un risque hémorragique. Il faut donc surveiller plus étroitement, lors de l'installation d'un traitement par Lévothyrox®, l'INR (international normalized ratio). (Dorosz et al. 2014; Tharasse 2014)

Il est important de noter que le soja peut diminuer l'absorption intestinale de lévothyroxine, il peut donc être nécessaire d'adapter la posologie en Lévothyrox® lors d'une supplémentation en soja. (Site internet n°4)

2.2.2. Les autres spécialités

- **L-thyroxine génériques**

En 2009, deux génériques du Lévothyrox® ont été mis sur le marché par les laboratoires Biogaran et Ratiopharm/Teva (Site internet n°10), avec une mise en garde de l'agence de santé, nommée à cette période AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), adressée aux professionnels de santé sous forme de lettre (médecins et pharmaciens), afin d'observer une surveillance renforcée des patients lors du changement princeps-générique ou entre les génériques, notamment pour les patients dits « à risque ». (Sites internet n°11 et n°12) Le Lévothyrox® étant inscrit sur le répertoire des médicaments généricables, le pharmacien devait donc le substituer, sauf mention contraire. Ces génériques sont un début dans le changement de formulation de la formule du Lévothyrox, dont nous parlerons plus loin dans l'exposé.

En 2012, une enquête de pharmacovigilance réalisée par le CRPV (Centre Régional de Pharmacovigilance) de Rennes a été réalisé sur les déséquilibres thyroïdiens survenus lors de substitution d'une spécialité à base de lévothyroxine par une autre. Cette enquête a démontré qu'il existait une différence significative de teneur en lévothyroxine entre le

princeps et les génériques et également entre les lots fabriqués depuis peu et ceux arrivant à péremption. Une demande aux laboratoires de resserrer les valeurs en principe atif entre 95 et 105 % de la valeur théorique a donc été demandée. (Sites internet n°13 et n°14) Une augmentation des effets indésirables avait alors été recensée, notamment au début de changement entre le princeps et le générique.

En 2015, le laboratoire Ratiopharm retire du marché son générique du Lévothyrox®. (Site internet n°15) En 2017, le laboratoire Biogaran retire à son tour son générique. (Site internet n°16)

- **L-thyroxine Serb®**



Figure 7 L-thyroxine Serb® gouttes (D'après Serb. L-Thyroxine oral drops [En ligne]. [Cité le 25/09/19]. Disponible sur <https://serb.eu/products/l-thyroxine-150mg/>)

La L-thyroxine Serb® gouttes contient également de la lévothyroxine sodique. Elle se conserve entre 2 et 4°C et doit être consommée dans les 30 jours après ouverture du flacon. Elle est également inscrite sur la liste II des spécialités et remboursable à 65 % par la sécurité sociale.

1 goutte correspond à 5 µg de L-thyroxine. (Site internet n°4) Cette forme est utilisée en priorité chez les individus ne pouvant pas avaler les comprimés (enfants et personnes âgées avec des troubles de déglutition). (Tharasse 2014)



Figure 8 L-thyroxine Serb® injectable (D'après Serb. L-Thyroxine injectable [En ligne]. [Cité le 25/09/19]. Disponible sur <https://serb.eu/products/l-thyroxine-02mg/>)

La L-thyroxine Serb® injectable contient elle aussi de la lévothyroxine sodique. Cette forme est disponible uniquement à l'hôpital et est surtout utilisée dans le traitement des comas myxœdémateux. (Tharasse 2014)(Site internet n°4)

- **Cynomel®**

Le Cynomel® est composé de liothyronine (L-T3) sodique sous forme de comprimé, qui est la forme lévogyre de l'hormone T3. Son temps d'action est plus rapide que la lévothyroxine, et son intensité d'action plus rapide.

Ce traitement est utilisé uniquement dans des situations exceptionnelles où une correction rapide de l'hypothyroïdie est requise (hypothyroïdie menaçant le pronostic vital, traitement de courte durée avant administration d'iode 131 chez les patients habituellement traités par lévothyroxine).

Pour obtenir une teneur plasmatique stable, le traitement doit être pris en 2 ou 3 prises sur la journée, à jeun.

Les effets indésirables, contre-indications et interactions sont ceux retrouvés avec la lévothyroxine. Il est cependant contre-indiqué en cas de grossesse (risque d'altération du développement cérébrale du fœtus), et chez les femmes en âges de procréer sans contraception efficace. (Sites internet n°17 et n°18)

- **Euthyral®**

L'Euthyral est une association de lévothyroxine et de liothyronine. Il est indiqué dans le traitement des hypothyroïdies ou dans les circonstances où l'on souhaite freiner les sécrétions de TSH, en seconde intention, si le traitement par lévothyroxine s'est montré inefficace.

La HAS estime que son rapport efficacité/effets indésirables est faible, plaçant son remboursement par la sécurité sociale à 15%.

De même qu'avec le Cynomel®, il est contre-indiqué en cas de grossesse et les femmes en âges de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. (Sites internet n°18 et n°19)

Après avoir décrit les différentes spécialités pour traiter l'hypothyroïdie, nous allons nous intéresser au changement de formulation du Lévothyrox®, déjà initié par le développement de ces génériques en 2012.

3. Le changement de formulation du Lévothyrox®

A la fin du mois de mars 2017, le Lévothyrox® nouvelle formule est arrivé sur le marché, fabriqué par le laboratoire Merck. Le 27 février 2017, une lettre d'information est adressée aux médecins et pharmaciens, afin de les informer de l'amélioration de la stabilité du produit et de la suppression du lactose (excipient à effet notoire) dans cette nouvelle formulation. Il est précisé 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 rappelé que le Lévothyrox® est un médicament à marge thérapeutique étroite. Le changement de couleur est également précisé, ainsi que le fait de terminer les stocks de l'ancienne formule avant de délivrer la nouvelle, afin de ne pas faire de mélange et de provoquer des déséquilibres des dosage de TSH, ainsi que des confusions. (Site internet n°20) Il est important de préciser que le pictogramme papillon a légèrement changé également, mais qu'aucune mention indiquant le changement de formulation n'est inscrite.



Figure 9 Changement des boîtes de Lévothyrox® nouvelle formule (D'après Ordre national des pharmaciens. *Levothyrox : changement de formule et de couleur des boîtes [En ligne]. 2017. [Cité le 25/09/19]. Disponible sur <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Levothyrox-changement-de-formule-et-de-couleur-des-boites>)*

Ce changement de formulation du Lévothyrox® répond à une demande de l'ANSM au laboratoire Merck. Suite aux variations de principe actif dans le médicament, ayant entraîné l'exigence d'un respect d'une quantité comprise entre 95 et 105 % en substance active à péremption (2 ans), le surdosage lors de la fabrication est autorisé à 1% maximum afin de couvrir les pertes (ancien dossier de demande d'AMM : limites de 90-110% à 3 ans avec un

surdosage autorisé lors de la fabrication à 5% pour compenser les pertes à la fabrication et la dégradation de la substance active au cours du temps). (Site internet n°21)

3.1. Le changement d'excipients

Le Lévothyrox® ancienne formulation était composé du principe actif, la lévothyroxine sodique, et avait pour excipients du lactose monohydraté, de l'amidon de maïs, de la gélatine, de la croscarmellose sodique et du stéarate de magnésium. (Site internet n°22)

Dans la nouvelle formule du Lévothyrox®, le lactose, excipient à effet notoire (EEN), a été supprimé, et remplacé par du mannitol et de l'acide citrique anhydre. Le reste de la liste des excipients reste inchangé. (Site internet n°23)

Un excipient « désigne toute substance autre que le principe actif présente dans un médicament ». (Site internet n°24)

Un excipient a effet notoire correspond à « tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients. » (Site internet n°24) Cette liste est disponible sur le site de l'Agence européenne du médicament (EMA : European Medicines Agency).

- *Le lactose*

Le lactose, poudre inerte blanche, est un excipient utilisé pour la fabrication de formes sèches, comme les comprimés. C'est un sucre qui a un rôle de diluant, on parle communément d'excipient de charge, c'est-à-dire qu'il a une fonction de « remplissage » (10 à 90 % masse/masse). (Skiba 2013)

Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, une galactosémie ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). (Site internet n°25)

Il est à noter, qu'en France, 30 à 50 % des adultes ont une digestion incomplète du lactose. (Site internet n°26) Cependant, aux faibles doses utilisées dans les comprimés, l'ingestion de lactose ne pose pas, en général, de problème. C'est pour cela qu'il est très communément employé dans l'industrie pharmaceutique. (Dickhoff et al. 2019) Le principal problème de l'utilisation du lactose est sa dégradation, induisant des diminutions non négligeables de la

teneur en principe actif du Lévothyrox®, particulièrement dérangeant pour un médicament à marge thérapeutique étroite. (Site internet n°27)

- *Le mannitol*

Le mannitol est également un sucre et est très largement répandu dans la nature (plantes, champignons, algues, certaines bactéries). Il est, comme le lactose, très utilisé dans l'industrie pharmaceutique (excipient dans près de 500 spécialités pharmaceutiques ayant une AMM française) et agro-alimentaire.

Il est aussi utilisé dans la formule du Lévothyrox® comme diluant, mais il a d'autres propriétés comme plastifiant ou support dans des inhalateurs par exemple. (Site internet n°28)

Tout comme le lactose, il est inscrit sur la liste des EEN, comme pouvant avoir un effet laxatif à des doses excessives (aux environs de 10g/j). (Site internet n°25) Il est reconnu par la FDA comme étant un excipient « GRAS » (Generally Recognized As Safe), c'est-à-dire généralement reconnu comme sûr (Site internet n°29), en ne dépassant pas une certaine quantité en fonction des produits qu'il compose.

En comparaison au lactose, le mannitol a l'avantage de ne pas être hygroscopique, c'est-à-dire qu'il n' « absorbe [pas] l'humidité de l'air » (Robert et al. 2004), il est donc plus stable dans un milieu humide et se dégrade moins vite que le lactose, ce qui augmente la stabilité du comprimé qu'il compose. (Site internet n°28)

- *L'acide citrique anhydre*

L'acide citrique qu'il soit anhydre ou monohydraté est également largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique et agroalimentaire. Il est principalement utilisé pour ajuster le pH des solutions, mais aussi comme exhausteur de goût et acidifiants dans les boissons gazeuses. L'acide citrique anhydre est communément employé dans la fabrication des comprimés effervescents.

Il a donc de très nombreuses propriétés : agent acidifiant, antioxydant, agent tampon, agent chélateur et exhausteur de goût. Nous y sommes quotidiennement exposés.

Il est présent dans plus de 200 spécialités pharmaceutiques commercialisées ayant une AMM française, avec des teneurs variables entre 0,015 et 4300 mg, et n'est pas considéré comme un EEN. (Site internet n°28) Il est également considéré par la FDA comme un excipient

« GRAS » (Site internet n°30), sans limitation quantitative dans les produits (Site internet n°31).

De plus, l'acide citrique ne possède pas de DJA (Dose Journalière Acceptable), ni par le comité mixte FAO (Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture) / OMS (Organisation mondiale de la santé) d'experts en additifs alimentaires, ni par l'agence européenne EFSA (European Food Safety Authority). La DJA correspond à une quantité de substance qu'un individu moyen de 60 kg peut théoriquement ingérer quotidiennement sans risque pour la santé. Cela traduit que la consommation de cette substance dans un aliment, dans les proportions requises pour obtenir l'effet désiré, ne présente pas de risque pour la santé, selon les études toxicologiques, biochimiques et cliniques réalisées au préalable.

Enfin, il est à noter que des médicaments énormément utilisés par les français contiennent plus de mannitol et d'acide citrique que dans le Lévothyrox® :

- Dans l'Aspro® 500 effervescent, en prenant la dose maximale journalière, on arrive à ingérer 4263 fois plus d'acide citrique et 4,6284 fois plus de mannitol que dans le Lévothyrox®,
- Dans le Fervex® adulte sans sucre, dans les mêmes conditions on arrive à ingérer 176 fois plus d'acide citrique et 105 fois plus de mannitol que dans le Lévothyrox®,
- Enfin, dans le Dafalgan® 500 effervescent, toujours dans les mêmes conditions, on ingère 8098 fois plus d'acide citrique que dans le Lévothyrox®. (Site internet n°28)

En conclusion, d'un point de vue galénique, ce changement d'excipients permet de rendre plus stable le Lévothyrox®, grâce à un diluant non sensible à l'humidité et à l'ajout d'un agent conservateur.

3.2. Etude de stabilité

Afin de démontrer la plus grande stabilité du Lévothyrox® nouvelle formule, en comparaison avec l'ancienne formulation, des contrôles ont été réalisés sur trois lots différents de la nouvelle formule à deux dosages différents (50 µg et 150 µg).

Les dosages en principe actif trouvés étaient conformes aux normes imposées à péremption (95-105%).

Un test d'uniformité de la teneur en principe actif a également été réalisé et est ressorti positif. Une mesure des produits de dégradation a été menée, démontrant que ces produits sont retrouvés dans des quantités nettement inférieures aux limites autorisées.

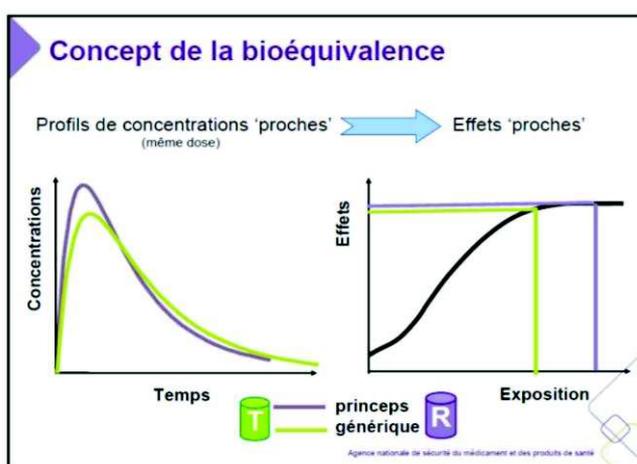
En conclusion, la substance active contenue dans les comprimés possède une bonne conservation avec cette nouvelle formulation (6 à 11 mois après fabrication). (Site internet n°32)

3.3. Etude de bioéquivalence

3.3.1. Définitions

Outre l'aspect galénique, pour renouveler l'AMM du Lévothyrox® avec sa nouvelle formule, il faut que le laboratoire prouve son efficacité en comparaison à celle de l'ancienne formule. Pour cela, on réalise des études de bioéquivalence, c'est-à-dire que l'on compare la biodisponibilité de ces deux formulations.

La biodisponibilité d'un médicament correspond à sa part administrée qui atteint la circulation sanguine et la vitesse à laquelle elle l'atteint (fonction de la libération du principe actif ainsi que de son absorption). La biodisponibilité d'une molécule est donnée pour une forme galénique précise ainsi que sa voie d'administration. Par voie orale, cette biodisponibilité peut varier d'un sujet à l'autre en fonction de plusieurs critères : prise concomitante d'autres médicaments pouvant interférer avec l'absorption, l'effet de la prise d'un repas, l'existence d'une pathologie digestive, la femme enceinte, la personne âgée...



(Faure et al. 2014)

La bioéquivalence de deux médicaments signifie qu'ils ont des biodisponibilités équivalentes. Cela traduit que l'exposition au principe actif est la même, ainsi que leur efficacité. (Site internet n°33)

Figure 10 Concept de la bioéquivalence, exemple entre princeps et générique (D'après ANSM. Qu'est-ce que la biodisponibilité et la bioéquivalence ? [En ligne]. 2016. [Cité le 16/03/20] Disponible sur https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4662cc38f128ef431f31decf55ec3bfd.pdf)

Les protocoles servant à définir la bioéquivalence, ainsi que l'analyse des résultats suivent la ligne directrice de l'EMA.

En règle générale, les essais sont réalisés chez des volontaires sains (petits groupes de 12 à 36 individus), issus d'un groupe homogène (âge, sexe, corpulence, tabagisme...) à qui l'on administre la dose de chaque médicament dans des conditions standardisées (dans un ordre défini ou de manière aléatoire) en respectant le « wash-out » (période de latence permettant d'éliminer une molécule). Chaque patient est alors son propre témoin, on parle d'essai croisé ou « cross-over ».

Après l'administration de la molécule, des prélèvements sanguins sont effectués avec une fréquence et pendant une durée définies afin de déterminer la concentration plasmatique en substance active au cours du temps. Ces échantillons plasmatiques sont analysés en suivant des méthodes analytiques validées.

A partir de ces résultats, on peut comparer les biodisponibilités des deux médicaments, grâce à des paramètres pharmacocinétiques :

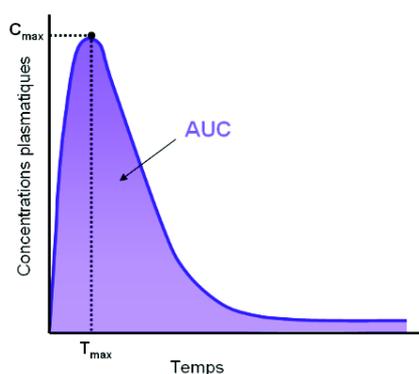


Figure 11 La concentration plasmatique d'un principe actif en fonction du temps (D'après ANSM. Qu'est-ce que la biodisponibilité et la bioéquivalence ? [En ligne]. 2016.

[Cité le 16/03/20] Disponible sur

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4662cc38f128ef431f31decf55ec3bfd.pdf

- la concentration maximale dans le plasma en principe actif (noté C_{max}) après administration orale, au temps T_{max}

- l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en principe actif au cours de temps (noté AUC : Area Under The Curve, en français aire sous la courbe) qui correspond à la dose totale qui atteint la circulation générale.

Ces paramètres pharmacocinétiques sont définis pour chaque individus, pour les deux médicaments comparés. Les deux courbes obtenues sont alors comparées et les moyennes des AUC de chaque médicament sont calculées. Le ratio médicament nouveau/référence de ces moyennes est déduit avec un intervalle de confiance à 90 % [IC90], cela signifie que l'on a 9 chances sur 10 d'avoir une valeur dans cet intervalle. On réalise également les mêmes calculs pour la C_{max} et le T_{max} .

De manière générale, la bioéquivalence est démontrée si l'intervalle de confiance à 90% du ratio médicament nouveau/référence de ces valeurs se trouve entre 80 et 125%.

A cela, s'ajoute une réglementation de la variation de la teneur en principe actif qui ne doit pas dépasser $\pm 5\%$ dans le produit fini. (Site internet n°33)

En ce qui concerne les médicaments à marge thérapeutique étroite, dont fait partie le Lévothyrox®, l'intervalle d'acceptation de la bioéquivalence est resserré entre 90 et 111%. (Site internet n°10)

Cependant, il est important de noter que la bioéquivalence ne prend pas en compte l'équivalence thérapeutique, c'est-à-dire l'impact que le médicament aura sur les autres fonctions du corps (par consensus, si la même dose de principe actif est absorbé, l'effet sera le même), ce dont nous reparlerons plus loin dans l'exposé.

3.3.2. Rapport de l'étude concernant la nouvelle formulation

L'étude de bioéquivalence a été réalisée en ouvert, randomisée, cross-over 2 périodes, 2 séquences, par l'absorption d'une dose de 600 μ g de L-T4 de l'ancienne et de la nouvelle formule (3 comprimés de 200 μ g), entre novembre 2013 et juillet 2014, sur des individus sains (216 incrimés, 204 ayant terminés l'enquête), à jeun. La période de wash-out entre les deux administrations (ancienne et nouvelle formules) était de 35 à 38 jours.

L'aire sous la courbe a été mesurée entre 0 et 72 heures après administration, pour la T3 et la T4, les mesures de C_{\max} et T_{\max} ont également été réalisées. (Site internet n°34)

D'après le résumé rédigé par Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P et Kahaly G, la nouvelle formulation est bien bioéquivalente à l'ancienne, avec un intervalle de confiance pour l'AUC à 90% compris entre 95,6 et 103,2% et pour la C_{\max} compris entre 98,8 et 104,6%. Il y a bien un respect de l'intervalle de confiance à 90% resserré entre 90 et 111%, requis par l'ANSM. (Site internet n°35)

3.4. Etude de proportionnalité

De novembre 2013 à mars 2014, une étude de proportionnalité a également été réalisée par la même équipe. Elle permet de préciser, par exemple, si l'absorption d'un comprimé à 100 µg correspond à la même absorption que 10 comprimés à 10 µg.

Cette étude est également réalisée en ouvert, randomisée, cross-over, trois périodes et six séquences, par l'absorption de 600 µg en une dose unique de L-T4 en 12 comprimés de 50 µg, 6 comprimés de 100 µg ou 3 comprimés de 200 µg chez des volontaires sains, à jeun. La période de wash-out est comprise entre 35 et 38 jours entre les trois périodes. 42 individus ont été inclus, mais seuls 37 ont fini l'étude.

L'aire sous la courbe a également été mesurée entre 0 et 72 heures après administration, pour la T3 et la T4, les mesures de C_{max} et T_{max} ont également été réalisées. (Site internet n°36)

D'après le même résumé rédigé par Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P et Kahaly G, les dosages par paire étaient compris entre 99,3% et 104,8% et tous les intervalles de confiance à 95% se situaient entre 0,8 et 1,25. Les trois dosages étaient donc proportionnels à la dose globale. (Site internet n°35)

La proportionnalité de la nouvelle formule, ainsi que sa bioéquivalence par rapport à l'ancienne formulation sont confirmées par cette étude.

Cependant, suite à cette nouvelle formulation du Lévothyrox®, le nombre de recensements d'effets indésirables a explosé. Ce phénomène était totalement inattendu, les études demandées en amont par l'ANSM démontrant la qualité de la nouvelle formule.

Nous allons donc nous intéresser au déclenchement de ce boom de déclarations et aux mécanismes mis en jeu. Pour cela, nous exposerons l'historique de la veille sanitaire afin de comprendre son installation progressive. Nous verrons ensuite les différentes autorités actuelles en charge de la veille sanitaire en France. Pour terminer cette partie, nous expliquerons le rôle du système de pharmacovigilance dans la détection des alertes et la façon dont un emballement médiatique peut se développer créant ainsi ce que l'on appelle une « crise sanitaire ».

Partie II : La naissance d'une crise sanitaire et sa détection

Selon l'ARS (Agence Régionale de Santé), une situation sanitaire exceptionnelle ou crise sanitaire est un « évènement émergent, inhabituel ou méconnu qui peut impacter la santé des populations ou le fonctionnement du système de santé », et cela de par sa nature, son ampleur (départementale, régionale, nationale), son origine (nationale ou internationale), et sa dynamique (nécessitant des mesures de gestion d'urgence ou, au contraire, relever d'une temporalité plus lente). (Site internet n°37) Ces crises apparaissent comme des dysfonctionnements dans la gestion des risques sanitaires. (Lajarge et al. 2013)

Dans cet exposé, nous allons nous focaliser sur les crises sanitaires de nature médicamenteuse, en prenant exemple sur le changement de formulation du Lévothyrox® qui a eu lieu en mars 2017 en France. En effet, le changement de formulation de cette molécule extrêmement prescrite en France a eu un retentissement sans précédent dans le paysage médiatique, mais a également eu des répercussions importantes dans la confiance des patients face aux produits de santé et les autorités responsables de leur surveillance.

1. La veille sanitaire

Les crises sanitaires ont un impact majeur dans la société. Elles nécessitent une importante réactivité et posent de réels problèmes de gestion. C'est pour cela qu'a été mis en place un système de veille et de sécurité sanitaire (VSS), partant de l'échelon local, jusqu'à l'international. Ces systèmes évoluent aux fils des crises auxquelles ils sont confrontés, afin d'améliorer les réponses apportées. (Site internet n°38) En France, la surveillance sanitaire de la population est prise en charge par l'Agence Nationale de Santé Publique (ou Santé Publique France : SPF).

1.1. Définitions

La veille sanitaire correspond à la collecte et l'analyse, de façon continue, par les structures de veille et/ou de santé publique des signaux évoquant un risque pour la santé publique, dans une perspective d'alerte, d'anticipation et d'actions précoces.

Un signal est une information sur un phénomène de santé ou une exposition à un danger, qui nécessite une investigation afin de le valider et de le considérer ou non comme une alerte.

Une alerte est une situation sur laquelle un jugement a été porté suite à une expertise sur le fait qu'elle menace potentiellement la santé publique par son évolution, son potentiel de dissémination ou sa gravité, inattendus par rapport à ce que l'on connaissait de la situation, du risque.

La surveillance est un processus de collecte systématique, organisé et continu de données de santé, ainsi que leur analyse, interprétation et dissémination dans une perspective d'aide à la décision et d'évaluation. (Site internet n°39)

La sécurité sanitaire correspond à la protection de la santé de l'Homme contre les risques induits par le fonctionnement de la société, qu'ils soient alimentaires, environnementaux ou sanitaires. (Dramé et al. 2019)

Un événement indésirable est un événement non souhaité ou un effet inhabituel qui peut affecter la santé d'une personne. Cet événement peut être lié à la manipulation ou la consommation d'un produit (médicament, cosmétique, alimentaire, produit d'entretiens ...), d'une substance ou survenu lors d'un acte de soins (à visée diagnostic, curative préventive, esthétique ou d'une infection résultant de ce soin). (Site internet n°40)

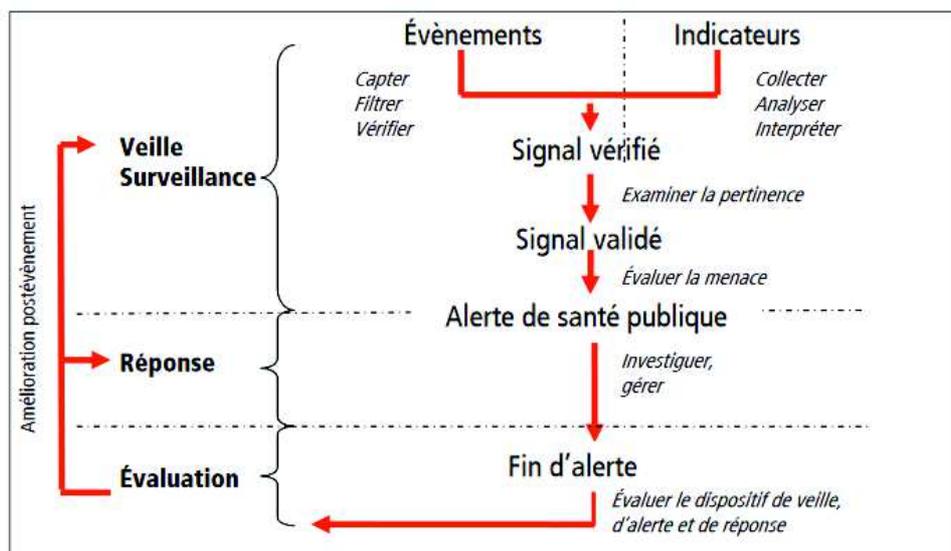


Figure 12 Cadre conceptuel des activités de veille sanitaire (D'après Ministère des solidarités et de la santé. La veille et l'alerte sanitaires en France. Rapport de l'InVS de 2011 [En ligne]. 2011. [Cité le 23/11/20]. Disponible sur https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_veille_alerte_sanitaire_France.pdf)

1.2. Historique de la surveillance sanitaire

Le principe de veille sanitaire est apparu tardivement en France et son organisation actuelle résulte de la réponse aux différents scandales sanitaires survenus au cours de l'histoire.

1.2.1. Un début tardif et hésitant

La première apparition d'une prévention de la santé de la population se fait grâce au mouvement hygiéniste à la fin du XIX^{ème} siècle, début XX^{ème}, qui permet la création, par décret, le 10 août 1848, d'un comité consultatif d'hygiène publique de France, et par nouveau décret, le 18 décembre de la même année, d'un comité de salubrité par département. Ce mouvement, composé de médecins engagés en politique, a permis d'instaurer le début de la législation sanitaire en France entre 1870 et 1914. Cependant le respect de ces institutions était fort relatif. (Cavé 2013; Renneville 1999)

Il faut attendre 1902 pour voir l'instauration de la première loi relative à la protection de la santé publique (Journal Officiel, JO, du 19/02/1902), dans le but de pallier les infections notamment grâce à l'hygiène (individuelle et collective), la déclaration de maladies obligatoire et à la vaccination. Cette loi met en action trois échelons : communal, départemental et national. (Laurent-Beq 2002)

En 1920, suite à l'épidémie de grippe espagnole mettant en lumière le fait qu'il n'existe pas d'autorité identifiée responsable de la santé en France, est créé le Ministère de l'hygiène, de l'assistance, et de la prévoyance sociale. (Lajarge et al. 2013) Avant, cette date, il n'y avait pas de ministère relié à la santé, mais des sous-secrétaires d'Etat dédiés au service de santé ou dédiés à la guerre dont le service de santé faisait parti.

Dans les années 1980, une esquisse d'une nouvelle façon de penser la relation entre patient et risque de maladie intervient avec l'épidémie du Sida et la grande mobilisation associative qui en découle. La responsabilité n'est plus uniquement celle du médecin, mais collective, impliquant l'Etat.

La veille sanitaire est alors, pendant cette période, uniquement basée sur la surveillance des maladies transmissibles.

1.2.2. Le début d'une réelle organisation à partir des années 1990

En 1992 a éclaté le scandale du sang contaminé, ce qui a amené à réformer l'organisation de la transfusion sanguine et de la surveillance des médicaments en France. Le concept de « sécurité sanitaire » est alors apparu pour la première fois avec la loi du 4 janvier 1993. L'« Agence du médicament » est ainsi créée, sous contrôle de l'Etat, afin de garantir l'indépendance, l'efficacité et la sécurité des produits pharmaceutiques (de la phase des essais cliniques à la mise sur le marché) (articles L567-1 et L567-2). Un rapport rendu public est réalisé par le directeur de cette agence annuellement. (Site internet n°41)

Une première ébauche d'une réelle organisation de la veille sanitaire française est créée avec le Réseau National de Santé Publique (RNSP). Ce réseau est mis en place par convention en 1992 entre l'Etat, l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) et l'Ecole Nationale de Santé Publique (ENSP). Son action est limitée à la surveillance épidémiologique et l'analyse des risques sanitaires liés à l'environnement. Le budget de ce réseau a énormément augmenté d'années en années, démontrant l'importance grandissante de cette notion de sécurité sanitaire en France avec les années et les différentes crises qui marquent son paysage. Cependant, le budget de ce réseau, malgré cette augmentation graduelle, reste encore faible, notamment en comparaison avec les Etats Unis en 1998. (Site internet n°42)

En 1996, l'affaire de la « vache folle » permet de développer la notion de risque sanitaire au système vétérinaire, alimentaire, environnemental, ainsi qu'aux différents médicaments, produits de santé, produits sanguins et actes médicaux. (Dramé et al. 2019; Lajarge et al. 2013) Elle est à l'origine du grand bouleversement organisationnel de 1998.

1.2.3. 1998, une année charnière

1998 marque une année décisive dans la construction de veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire française.



Figure 13 Logo de l'Afssaps (D'après <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-sur-la-substitution-des-specialites-a-base-de-levothyroxine-sodique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>)

L'Agence du médicament est remplacée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), placée sous la tutelle du ministère chargé de la santé. Toujours dans un souci d'indépendance, de sécurité et d'efficacité, cette agence participe à l'application des lois et des règlements relatifs aux « produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique ou d'hygiène corporelle », aux essais cliniques et aux importations des matières premières (contrôle des matières premières et des méthodes) jusqu'à la mise sur le marché et à l'utilisation des produits, en passant également par la surveillance de la publicité de ces produits. Cette agence évalue la balance bénéfices/risques de ces produits ou objets à tout moment opportun. Cette évaluation peut être remise en cause à tout instant, notamment si un nouvel élément est découvert pouvant remettre en question cette évaluation initiale.

Elle a pour mission de mettre en œuvre les systèmes de vigilance et de préparer la pharmacopée. Une synthèse de chaque AMM pour un nouveau médicament est rendue publique et est consultable par tout individu. Elle recueille toutes les informations des produits dont elle est responsable (cités plus haut), concernant leurs effets indésirables, inattendus, néfastes, ainsi que les dépendances possibles et prend les mesures sanitaires nécessaires au besoin (arrêt des essais, de fabrication, de commercialisation ... provisoire à l'amélioration ou définitif, restriction de l'usage). Un rapport d'analyse est alors fourni au ministère de la santé. Elle organise de façon régulière des réunions entre associations de patients et professionnels de santé sur les problèmes de sécurité sanitaire des produits de santé. Ces associations peuvent saisir cette agence en cas de problèmes, permettant ainsi à la population de participer activement à sa propre sécurité sanitaire. Lorsque la santé de la population est menacée, l'Afssaps a pour but de prendre, ou de demander aux autorités compétentes de prendre, les mesures de police sanitaire nécessaires, afin de la préserver. Un rapport annuel d'activité est également rendu de façon publique. L'Afssaps participe à la préparation des textes législatifs et réglementaires en rapport avec ses missions. (loi du 1^{er} juillet 1998, articles L793).

Cette même année, sont créées des structures visant à renforcer la veille sanitaire :

- L'Institut de Veille Sanitaire (InVS) est un établissement public sous la tutelle du ministre chargé de la santé. Il a pour mission d'effectuer la surveillance et l'observation en continu de l'état de santé de la population, grâce à un réseau national de santé publique (informations publiques et privées), afin de recueillir et de traiter ces données à des fins épidémiologiques. Il rassemble également le plus d'informations possibles, les analyse et actualise les connaissances sur les risques sanitaires présents, leurs causes et leurs possibles évolutions. L'InVS détecte tout élément modifiant ou susceptible d'altérer l'état de santé de la population. Cela permet alors d'alerter les pouvoirs publics, notamment l'Afssaps et l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments en cas d'éléments suspects, menaçant la santé de la population et de recommander la réponse appropriée. Cet institut doit identifier le plus rapidement possible les causes de ces éléments modifiant l'état de santé de la population, notamment lors des situations d'urgence. Il est administré par un conseil d'administration et dirigé par un directeur général, il est également composé d'un conseil scientifique afin de veiller à la cohérence de la politique scientifique de l'institut. (articles L792)



Figure 14 Logo de l'InVS
(D'après https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_veille_alerte_sanitaire_France.pdf)

- L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (Afssa) est un établissement public sous la tutelle des ministres chargés de la santé, de l'agriculture et de la consommation. Cette agence a pour but d'assurer la protection de la santé humaine en assurant la sécurité sanitaire alimentaire (dont la crise de la « vache folle » a démontré son importance), en partant de la production des matières premières jusqu'à la distribution, cela grâce au recueil d'informations scientifiques et techniques. Elle évalue les risques sanitaires et nutritionnels des aliments destinés à l'homme ou aux animaux, et aux eaux destinées à la consommation humaine, des procédés de production (processus, conditions, utilisation de produits ou médicaments) à leur distribution, en passant par le stockage, en analysant les



Figure 15 Logo de l'Afssa (D'après <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2005sa0245.pdf>)

différentes données à sa disposition. Elle veille également aux maladies animales et à la sécurité des médicaments vétérinaires. Lorsque la santé publique est menacée, l’Afssa, tout comme l’Afssaps, peut recommander aux autorités compétentes de prendre les mesures sanitaires nécessaires, et peut être elle-même être saisie par des associations de consommateurs. Ses avis et recommandations sont également rendus publics. Cette agence participe à l’élaboration et à la mise en œuvre des dispositions législatives et réglementaires, des règles communautaires et accords internationaux, entrant dans ses compétences. Elle coordonne la coopération scientifique européenne et internationale de la France. Enfin, elle participe à la mission de défense nationale dans le domaine alimentaire. (articles L794)

- Le Comité national de la sécurité sanitaire (Cnss) réunit, à minima chaque trimestre, les directeurs généraux de l’InVS, de l’Afssaps et de l’Afssa, ainsi que les présidents des conseils scientifiques de ces deux agences et de l’InVS, sous la présidence du ministre chargé de la santé. D’autres réunions peuvent être invoquées en cas de besoin, et une autre personnalité ou un autre organisme peuvent être invités à y participer si nécessaire. Ce comité a pour mission d’analyser les événements susceptibles d’affecter la santé de la population et de confronter les différentes informations disponibles. Il coordonne également la politique scientifique de l’InVS et des agences françaises de sécurité sanitaire des produits de santé et des aliments. (article L796-1)(site internet n°43)

L’année 1998 note également l’apparition des messages d’alerte sanitaire émis par le ministre chargé de la santé aux heures de grande écoute à la télévision, permettant ainsi une alerte massive et rapide de la population. (loi n°98-535 article 5) (Site internet n°43)

Le gouvernement a mis en œuvre une politique participative de la santé en permettant aux français de saisir directement les instances compétentes en cas de détections d’un problème de santé, en particulier via les associations de patients, afin d’impliquer toute la population française dans la protection sa santé.

Toujours dans cette optique de politique participative, des états généraux de la santé, en liaison avec la Conférence nationale de la santé ont eu lieux cette année-là : un grand débat public ayant pour sujet les objectifs de santé, le droit des patients et l’organisation même du système de soins (première partie du débat par région). Il en est ressorti un renforcement de la politique de santé publique, notamment sur la prévention et la promotion de la santé des

enfants, adolescents et jeunes, sur la prévention, dépistage et prise en charge des cancers, sur la diminution de l'incidence des affections iatrogènes et infections nosocomiales, et sur la réduction des inégalités de santé inter et intrarégionales. (articles annexes de la loi du 19/12/1997) (Site internet n°44)

1.2.4. La progression de cette organisation avec les années 2000/2010

Une accélération de l'organisation de la sécurité sanitaire a lieu en France en réponse à des attentes de la population, ayant par conséquent une multiplication des lois et un enrichissement du Code de la Santé Publique (CSP), définissant la politique de la santé en France.



Figure 16 Logo de l'Afsse (D'après https://www.anses.fr/fr/system/files/CHI_M2003et0001Sy.pdf)

En 2001 est créée l'Agence Française de Sécurité Sanitaire Environnementale (AFSSE) (décret du 1^{er} mars 2002). Elle définit la politique nationale de recherche en matière de sécurité sanitaire environnementale. Cette agence publique est dirigée par un directeur général élu pour 3 ans renouvelables. Elle est composée d'un président et de treize membres représentant l'Etat, issus des ministères chargés de la santé, de l'environnement, de l'industrie, du budget, de la recherche, de la consommation, du travail, des transports, de l'agriculture et de la construction. Onze autres membres sont issus de la société civile : un membre des associations agréées pour la protection de l'environnement, un autre d'une association ayant une activité dans le domaine de la santé, deux des organisations agréées sur proposition du Conseil de la consommation, trois membres d'organisations professionnelles et quatre personnalités qualifiées choisies en raison de leurs compétences dans les domaines relevant des missions de l'agence. Enfin, à ces membres s'ajoutent deux représentants du personnel élus. Tous ces individus constituent le conseil d'administration, élu pour 3 ans, et se réunissant à minima trois fois par an sous convocation du président, lui aussi élu pour 3 ans. Ce conseil gère tout ce qui concerne l'administration de cette agence, comme les objectifs stratégiques, les subventions, l'organisation générale, les conventions conclues avec les établissements publics...

Cette agence est également composée d'un conseil scientifique strictement indépendant au conseil administratif, institué par le directeur de l'agence, se réunissant également à minima trois fois par an. Il est composé de quatre « membres de droit » (ou de leur représentants) : les présidents des conseils scientifiques de l'Afssa, de l'InVS, de l'Institut nationale de l'environnement industriel et des risques et le président de la commission scientifique de

l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. A ces quatre membres s'ajoutent quatorze « personnalités scientifiques qualifiées », dans les domaines de la santé et de l'environnement dont au moins deux de nationalité étrangère (et dont au moins une d'un pays de l'Union Européenne), nommées pour 3 ans renouvelables par les ministres chargés de la santé, de l'environnement et de la recherche. Ce conseil a pour but de veiller à la cohérence de la politique scientifique de l'établissement, grâce à l'élaboration d'un code de bonnes pratiques et règles auxquelles les procédures d'évaluation scientifique de l'agence doivent se conformer. Un avis des activités de l'agence est donné par ce conseil avant toute présentation devant le conseil d'administration. Il donne un avis sur les principes d'évaluation des travaux de l'agence, sur les programmes de recherches et d'appui scientifique et technique, ainsi que sur la composition des experts et les conditions d'organisation de ses expertises. (Site internet n°45)

Toutes ces agences nouvellement créées ont eu pour but de surveiller, alerter, agir, évaluer et anticiper tous les risques possibles en matière de sécurité sanitaire de la population.

Afin de renforcer cette surveillance de la santé de la population française et de préciser le droit des patients, pour la première fois, est adoptée la loi Kouchner, le 4 mars 2002, relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. Cette loi donne un « droit fondamental à la protection de la santé » qui doit être mis en œuvre « par tous les moyens disponibles au bénéfice de toute personne ». Elle expose également les modalités de réparation en cas d'exposition à un risque sanitaire ainsi que celles des procédures d'évaluation. (Site internet n°46) C'est la première loi obligeant les professionnels ou établissements de santé « ayant constaté[s] ou suspecté[s] la survenue d'un accident médical, d'une affection iatrogène, d'une infection nosocomiale ou d'un événement indésirable associé à un produit de santé » à en faire la déclaration aux autorités compétentes (article L1413-14). (Site internet n°47) C'est une grande avancée permettant ainsi de répertorier au maximum ces effets et d'entreprendre des actions, si besoin, pour éviter qu'ils ne se représentent. Elle marque un tournant dans la vision de la santé, renversant la domination des professionnels de santé sur les patients, même si le système de santé français reste très paternaliste.

En 2003, la canicule de la période estivale a provoqué une surmortalité des personnes âgées dans les pays européens. (Dramé et al. 2019) En France, cette surmortalité a conclu à une mauvaise organisation de la veille sanitaire en matière de surveillance climatique, mais également de lenteur dans l'administration de la veille sanitaire. Cette catastrophe a amené à la création de plans d'action dans différents domaines dont notamment un projet de loi de santé publique prévoyant la redéfinition de l'organisation du système d'alerte et des missions de l'InVS. (Site internet n°48)

La loi du 9 août 2004 (article 117), relative à la politique de santé publique, renforce l'obligation de déclaration des événements ou accidents indésirables à l'Afssaps. Une nouvelle notion apparaît également, celle d'événements indésirables graves associés à des soins (EIGS), que ce soit des soins de prévention, curatifs ou d'investigation, ou liés à une infection nosocomiale, ou à l'utilisation de produits de santé. De plus, elle précise la modernisation du système de veille sanitaire, ainsi que la gestion des crises. (Dramé et al. 2019) (Site internet n°49)

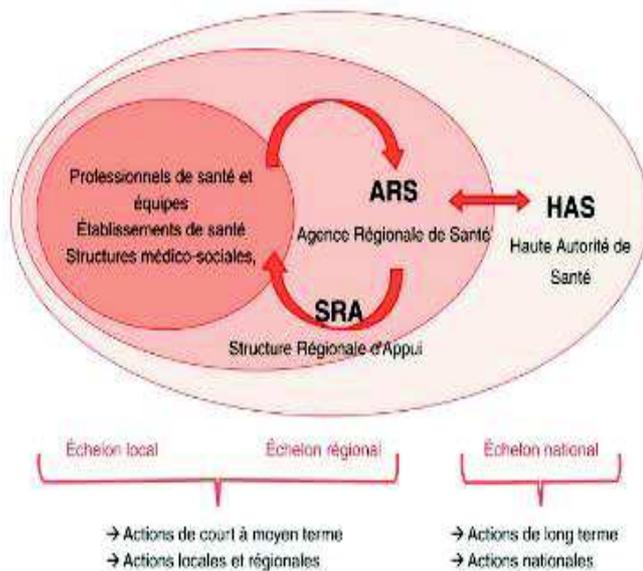


Figure 17 Dispositif de déclaration des EIGS : les acteurs impliqués (D'après Dramé M, Epstein J, Lavigne T, Collège universitaire des enseignants de santé publique. Santé publique. 4ème édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019.)

La figure 17 décrit le dispositif mis en place pour la déclaration des EIGS : à l'échelon local, les professionnels de santé, établissement de santé et structures médico-sociales déclarent les effets à un échelon régional (ARS : Agence Régionale de Santé) qui fait ensuite remonter l'information à l'échelon national (HAS : Haute Autorité de Santé). Le principe des différents échelons et leurs intérêts seront vu plus en détail dans la suite de l'exposé.



Figure 18 Logo de l'Afsset
(D'après
<https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2007et0006Ra.pdf>)

En 2005, l'Afsse devient l'Afsset (Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail). L'agence voit son champ d'action s'étendre à la santé au travail, elle passe alors également sous la tutelle du ministre chargé du travail. Cette nouvelle compétence est développée afin de connaître les dangers, les expositions et les risques en milieu professionnel (notamment liés à l'utilisation de produits). La surveillance de l'état de la population, et par extension des travailleurs, se fera toujours sous le contrôle de l'InVS.

Cette même année, l'Afssaps se voit attribuer la responsabilité de la publication des bonnes pratiques (de fabrication, de prélèvement, de conservation ...), afin d'alléger l'adoption des textes qui devaient ensuite passer par le ministère de la santé. (Site internet n°50)

La grande avancée des années 2000 se fait grâce à la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé, Territoire) de 2009 définissant une nouvelle organisation sanitaire et médico-sociale. Cette loi vise à enclencher la modernisation des établissements de santé, en précisant les missions qui leur sont attribuées, leur façon d'être dirigés, ainsi que la coopération entre ces établissements. Elle vise à améliorer l'accès aux soins sur l'ensemble du territoire, la prévention et la santé publique et modifie l'organisation territoriale du système de santé.



Figure 19 Logo des ARS
(D'après
<https://www.ars.sante.fr/>)

Ainsi, les ARS (Agence Régionale de Santé) sont créées, au nombre de 26. Elles sont chargées du pilotage au niveau régional du système de santé, afin de définir et de mettre en œuvre la politique de santé en répondant aux besoins de la population grâce à leur proximité territoriale. Elles sont compétentes sur l'ensemble de la santé de la population : préventif, curatif et médico-social (promotion de la santé et de la formation des professionnels de santé, éducation à la santé, création d'établissements médicaux-sociaux...). Cette approche territoriale de la santé permet de simplifier et d'accélérer les décisions. Au niveau national, leur pilotage est assuré par le Conseil National de Pilotage (CNP) des ARS réunissant les ministres chargés de la Santé, de l'Assurance maladie, des Personnes âgées et des Personnes handicapées et le ministre chargé du Budget, le secrétaire général chargé des ministères sociaux, les directions du ministère chargées de la Santé, les directions des Caisses nationales d'assurance maladie et la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie. Ce conseil donne aux différentes agences les directives à appliquer sur

leur territoire, veille à la cohérence des politiques de santé publique mises en œuvre, de l'organisation de l'offre de soins et de la prise en charge médico-sociale et de la gestion des risques. Il valide leurs objectifs et veille à la bonne répartition des financements.

La veille sanitaire devient partagée entre les ARS qui l'organisent, observent l'état de santé de la population dans leur région, procèdent au recueil et traitements des signalements d'évènements sanitaires et l'InVS au niveau national. (Sites internet n°51 et 52)

En 2010, le scandale du Médiator®, entraînant des complications cardiaques ainsi que des décès chez les patients l'utilisant, a mis en exergue la mauvaise utilisation de cet antidiabétique comme coupe-faim, commercialisé en France entre 1976 et 2009 par le laboratoire Servier. Ce scandale sanitaire a particulièrement rendu méfiante la population envers les laboratoires pharmaceutiques et les institutions de veille sanitaire. (Dramé et al. 2019) Des actions en justice de nombreuses années après sont toujours en cours.

Cette crise du Médiator® a eu un impact majeur dans l'organisation de la vigilance sanitaire en France et a conduit à une refonte en profondeur de certaines institutions.

Ainsi, plusieurs textes de loi sont parus en 2010 et 2011 afin d'obliger les établissements de santé à mettre en place une organisation dédiée à la lutte contre les événements indésirables et à désigner un professionnel coordonnateur de la gestion des risques associés aux soins. (Dramé et al. 2019) Ainsi en 2010, l'Afssa et l'Afssset fusionnent pour créer une nouvelle agence : l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail), que l'on décrira plus en détail dans la partie suivante. Egalement suite à cette affaire, la loi du 19 décembre 2011, relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, promulgue le développement d'une nouvelle agence de sécurité sanitaire : l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) remplaçant l'Afssaps, toujours en activité à l'heure actuelle, développée dans la partie suivante.

Entre 2013 et 2017, le ministère de la santé a lancé un Programme National pour la Sécurité des Patients (PNSP) afin d'améliorer les actions du système de soin français selon quatre axes : information du patient, déclaration des EIGS, analyse systémique et retour d'expériences, formation des professionnels et recherche. C'est le premier programme à prendre la santé des patients de façon transversale, conduisant à 3 points en particulier : la promotion de nouveaux objectifs pour développer la sécurité des patients, la poursuite d'une

politique forte consacrée à la sécurité des patients et la détermination des modalités de la future gouvernance de la politique de sécurité des patients. Cependant, il est bon de noter qu'un manque de communication et d'appropriation par les professionnels de santé a été dénoncé.

De ce programme en résulte la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016 renforçant cette organisation de sécurité sanitaire française aux différents échelons du territoire. La lisibilité et le pilotage global du système est amélioré. On insiste encore sur l'importance de la déclaration, l'analyse et la gestion des EIGS par les professionnels de santé.

La Semaine de la Sécurité des Patients (SSP) est également initiée suite au PNSP, afin de sensibiliser annuellement la population française aux enjeux de la sécurité des soins et de favoriser les dialogues entre patients et professionnels de santé. Elle a lieu chaque année à la fin du mois de novembre. (Dramé et al. 2019) (Sites internet n°53 et n°94)

En mars 2017, le portail unique de déclaration spontanée des événements sanitaires indésirables est créé. Il est accessible aussi bien pour les professionnels de santé (professionnel de santé ou salarié d'un établissement sanitaire ou médico-social) que pour les particuliers (personne concernée, proche, aidant, représentant d'une institution, association d'usagers...) et autres professionnels (tel qu'une entreprise ou un organisme divers), le but étant de faciliter la déclaration des effets indésirables survenus de façon rapide, sur le site :

https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil

La déclaration de l'ensemble des vigilances est contenue dans ce site pour plus de faciliter d'emploi. Les déclarations sont aussitôt transmises à l'ARS correspondante qui les examine, puis les envoie à la HAS qui les stocke dans une base de données informatique, permettant alors de tracer les déclarations et avoir un retour à plus long terme si plusieurs déclarations d'un même type sont transmises. En parallèle de cette centralisation des données, chaque ARS a mis en place un Réseau Régional de Vigilances et d'Appui (RREVA) regroupant l'ensemble des structures de vigilances et d'appui existantes dans le but d'améliorer leur coordination afin d'améliorer la sécurité des soins. (Dramé et al. 2019) En Normandie, les membres du RREVA sont : les CRPV de Rouen et de Caen, le Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance, le coordonnateur régional d'hémovigilance, le Centre antipoison et toxicovigilance d'Angers, l'Observatoire du médicament, des

dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique, le Centre de prévention des infections associés aux soins et la ou les Structure(s) régionale(s) d'appui à la qualité des soins et à la sécurité des patients. (Site internet n°95)

Ces différentes crises sanitaires auxquelles se sont heurtés les professionnels de santé, ainsi que les institutions responsables de la santé de la population, sont le résultat des différents dysfonctionnements de la gestion des risques sanitaires, à des niveaux divers (organisation, détection précoce ...). Elles ont conduit au paysage actuel de la sécurité sanitaire, en évolution constante, parfois de façon trop cloisonnée, ne prenant pas la globalité du problème en cause, mais toujours dans le but de répondre au mieux à ces problèmes rencontrés. Ainsi, différentes agences se sont succédées afin de tendre à l'amélioration d'une vision de plus en plus globale des différents causes possibles à une crise sanitaire. De nombreux textes de loi de vigilance sanitaire ont vu le jour.

L'enjeu de la sécurité sanitaire est alors d'anticiper les risques afin d'éviter la naissance d'une crise et d'analyser ces risques dans le but de réduire les conséquences probables. Depuis quelques années, notamment avec le développement des nouvelles technologies, les professionnels sont contraints par des exigences de plus en plus nombreuses de la part des patients. (Dramé et al. 2019)

Nous pouvons alors nous pencher sur l'organisation actuelle de la sécurité sanitaire en France.

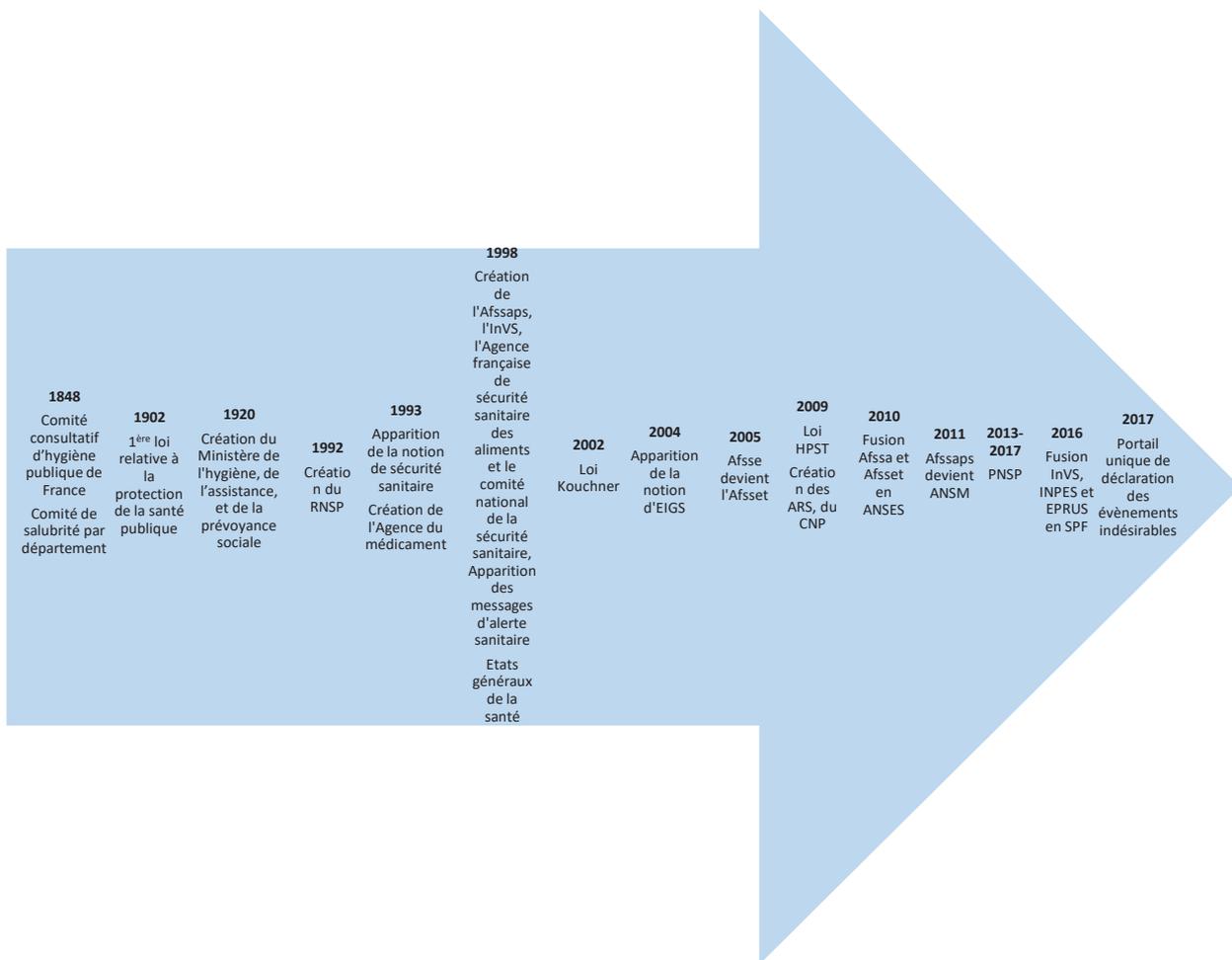


Figure 20 Chronologie de l'histoire de la sécurité sanitaire française

1.3. Organisation actuelle de la sécurité sanitaire

1.3.1. Les principes de la sécurité sanitaire

La sécurité sanitaire, devenue l'un des aspects les plus importants de la politique publique, repose sur quatre grands principes que tous les acteurs doivent suivre :

- Le principe d'évaluation qui repose sur une capacité de détection et d'analyse des risques, en prenant en compte la balance bénéfices-risques. Chaque décision prise est réfléchie en amont.
- Le principe de précaution qui consiste, malgré des connaissances scientifiques parfois limitées, à prendre des décisions rapidement dans l'intérêt de la sécurité de la population.
- Le principe d'impartialité garantissant une indépendance des autorités de santé ainsi que des professionnels et une absence de liens de financement entre les experts et les industriels, limitant ainsi les conflits d'intérêts administratifs et professionnels.
- Le principe de transparence, en informant la population des décisions prises, mais également des controverses entre scientifiques, experts, associations et administrations. Cela permet de prendre les décisions nécessaires et de les modifier si besoin lorsque de nouvelles données apparaissent. (Dramé et al. 2019)

Ces différents principes sont appliqués à tous les niveaux de la sécurité sanitaire en France, de l'action la plus régionale, à l'action nationale.

Nous allons pouvoir aborder les différents niveaux de la veille sanitaire en France, en nous concentrant sur les acteurs de la veille sanitaire des produits de santé.

1.3.2. Les agences de la sécurité sanitaire au niveau national

Les acteurs du système de sécurité sanitaire



Figure 21 Les acteurs du système de sécurité sanitaire au niveau national (D'après Ministère des solidarités et de la santé. Organisation de la veille et de la sécurité sanitaire (VSS). Panorama des acteurs du système de sécurité sanitaire (2019) [En ligne]. 2019. [Cité le 24/11/20]. Disponible sur https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/acteursdudispositif_secusan-2019.pdf)



Figure 22 Logo de la DGS (D'après <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/organisation/organisation-des-directions-et-services/article/organisation-de-la-direction-generale-de-la-sante-dgs>)

Au niveau national, la politique de santé publique française est préparée et gouvernée par la Direction Générale de la Santé (DGS). (Site internet n°54) Elle a été créée en 1956, par la fusion de la Direction de l'hygiène publique et de la Direction de l'hygiène sociale, et appartient au Ministère des Solidarités et de la Santé. (Site internet n°55) A sa tête, le directeur général, exerce la fonction de haut fonctionnaire de défense et de sécurité adjoint, en charge de la sécurité et de la défense sanitaire. Il est assisté par un directeur adjoint qui dirige et coordonne l'ensemble des services de la direction. Au directeur général, sont rattachés un cabinet ainsi que 4 missions : la mission des affaires européennes et internationales, la mission d'information et communication, la mission de stratégie et recherche, et la mission des outre-mer. Afin de remplir les missions qui lui sont données, la DGS s'appuie sur les agences de sécurité sanitaire françaises, ainsi que les hautes autorités (organigramme de son organisation en annexe 1). (Site internet n°55)

La mission des affaires européennes et internationales permet de définir la position de la France dans les questions de santé publique et de sécurité sanitaire au sein des instances européennes et internationales, et participe à l'élaboration de textes dans ces instances.

La mission d'information et de communication assure la communication au sein même de la DGS entre les différentes missions et sous-directions, mais également avec le public et les professionnels de santé, les autres agences sanitaires nationales et régionales, ainsi qu'internationales. Cette mission est mise en œuvre en cas de crise sanitaire, mais également de manière plus courante lors d'actions de communication sur un sujet particulier (plan d'action sur une pathologie, sensibilisations ...).

La mission de stratégie et de recherche permet à la DGS de donner sa définition, ses objectifs et priorités, de suivre et d'évaluer les politiques de santé publique, de recherche, d'innovation et de données de santé (plans de santé publique, programmes nationaux de santé, politique vaccinale ...). Elle coordonne les données des différentes directions sur la promotion de la santé et les recherches en santé, garantie aux patients un accès aux innovations et veille à la sécurité. Elle assure également le secrétariat général du Haut Conseil de la santé publique, qui notamment élabore, suit et évalue la stratégie nationale de santé, fournit des expertises sur la gestion des risques sanitaires, sur la conception et l'évaluation des politiques et stratégies de prévention et de sécurité sanitaire. Enfin, cette mission détermine les besoins en professionnels de santé, définit leurs champs de compétences et les besoins de formation.

La mission des outre-mer établit et coordonne la politique de santé publique et de sécurité sanitaire dans les départements d'outre-mer, en collaboration avec les autres directions et agences nationales et régionales. (Site internet n°56)

Outre ces missions, la DGS est composée de 4 sous-directions :

- La sous-direction « Santé des populations et prévention des maladies chroniques » construit et assure le suivi de la stratégie des politiques publiques de la santé de la population (plan de vaccination, prévention du suicide ...) et la prévention des maladies (chroniques, infectieuses, mentales ...), conduisant à l'élaboration des textes législatifs et réglementaires (nationaux, européens et internationaux). Les missions sont conduites en partenariat avec les régimes d'assurance maladie, les professionnels de santé, des associations et les ARS.
- La sous-direction « Politique des produits de santé et qualité des pratiques et des soins » définit et met en œuvre les politiques d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins (recommandations de bonnes pratiques, organisation de comités

de protection des personnes, promotion de la déclaration des effets indésirables, orientation stratégique de l'ANSM, de l'agence de la biomédecine...), les politiques relatives aux recherches biomédicales, aux produits sanitaires et cosmétiques destinés à l'homme et aux médicaments vétérinaires. Elle participe à l'élaboration des textes législatifs et réglementaires nationaux, européens et internationaux. Enfin elle contribue à la transparence concernant les produits de santé.

- La sous-direction « Prévention des risques liés à l'environnement et à l'alimentation » conduit la politique de prévention des risques sanitaires liés aux milieux de vie (pollution de l'air, des sols ...) et à l'alimentation (programme national nutrition santé) et participe à la gestion de ces risques en élaborant des textes législatifs et réglementaires (niveau national, européen et international). Elle participe activement à l'information des professionnels et du public sur ces domaines.
- La sous-direction « Veille et sécurité sanitaire » conçoit la politique de prévention, de surveillance et de gestion des risques liés aux maladies et agents pathogènes émergents et ré-émergents, y compris les risques infectieux associés aux soins (stratégies, plans et programmes de santé publique), ainsi que la politique de préparation et de gestions des urgences sanitaires (synthèse des expertises, veille sanitaire internationale, recommandations sanitaires, appel en urgence du ministère si besoin). Elle coordonne les différents systèmes de veille et de vigilances sanitaires, leur mise en œuvre par les autres ministères, les agences sanitaires et les ARS. Elle participe à l'élaboration des orientations stratégiques de sécurité sanitaire à l'internationale, ainsi qu'à l'écriture et le suivi des actions et textes européens et internationaux à ces sujets. (Site internet n°57)

Enfin, la DGS comprend également un service des politiques d'appui au pilotage et de soutien (dénommé secrétariat général, répondant à de nombreuses missions) qui élabore, dirige et met en œuvre les politiques transversales d'appui au pilotage et de soutien des politiques de santé (fournit les ressources et appuis méthodologiques nécessaires à l'activité, notamment juridiques). Ce service, entre autres, coordonne les établissements et organismes en relation avec la politique de santé, les sous-directions et les missions rattachées à la DGS. Il est responsable de la qualité du droit (information, conseil et expertises juridiques au niveau national et européen, éthique médicale) et de la gouvernance des systèmes

d'information de santé. Il participe aux dispositifs d'indemnisation des victimes de maladies ou d'accidents médicaux. Il veille également au respect de la déontologie médicale, au respect des droits des patients et à leur participation aux politiques de santé. (Site internet n°57)

Les alertes sanitaires sont centralisées par la DGS qui en assure l'organisation et la gestion, ainsi que la préparation aux réponses lors de situations sanitaires exceptionnelles, en coordination avec les autres ministères et institutions concernés. (Sites internet n°54 et 58)

D'autres ministères, comme celui de l'agriculture et de l'alimentation, de l'économie, ou encore celui de l'écologie peuvent également intervenir, par coordination par la DGS, pour la gestion de risques sanitaires spécifiques (produits alimentaires, de consommation, environnementaux ...) (Site internet n°59)



Figure 23 Logo du Haut Conseil de la Santé publique
(D'après <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Hcsp#80>)

Le Haut Conseil de la Santé Publique apporte l'expertise nécessaire à la gestion des risques sanitaires à la DGS, afin de centraliser les données. Il est organisé en 4 commissions spécialisées : maladies infectieuses et maladies émergentes, maladies chroniques, risques liés à l'environnement et système de santé et sécurité des patients. Cinq groupes de travail permanents, permettant des expertises compétentes, le composent également : sur la grippe, le coronavirus et les infections respiratoires émergentes, sur la politique de santé de l'enfant, sur la stratégie nationale de santé et les indicateurs, sur la sécurité des éléments et produits du corps humain et sur les inégalités sociales de santé. Il publie un rapport d'activité chaque année, accessible à tous. (Site internet n°58)

Les différentes autorités et agences de sécurité sanitaire, en fonction de leurs champs d'action, et en coordination par la DGS, évaluent les risques, rendent des avis d'expertise, des recommandations de bonnes pratiques, et parfois des mesures de police sanitaire. (Site internet n°59)



Figure 24 Logo de SPF
(D'après

<https://www.santepubliquefrance.fr/a-propos>)

L'agence nationale de santé publique ou Santé Publique France (SPF) est créée en mai 2016, par fusion de l'InVS, l'INPES (Institut National de Prévention et d'Education à la Santé, ayant pour missions notamment la promotion de la santé et l'établissement des programmes d'éducation à la santé) et l'EPRUS (Etablissement de préparation et de réponses aux urgences sanitaires, responsable de la réserve sanitaire et des stocks stratégiques de produits de santé). Elle est sous la tutelle du ministère chargé de la santé, et a pour mission l'amélioration et la protection de la santé de la population française. Cette agence effectue en permanence une surveillance de la santé de la population, afin de connaître et comprendre l'état actuel de santé et de réagir le plus rapidement possible aux menaces pouvant altérer cet état, voire d'anticiper cette dégradation. L'agence est dirigée par un directeur général, assisté de son adjoint, un directeur scientifique et un directeur de cabinet. Elle est composée de 4 conseils (administration, scientifique, d'éthique et de déontologie et d'orientation et de dialogue avec la société) et s'organise autour de directions scientifiques et transversales, de support et d'une cellule juridique/qualité et maîtrise des risques. Elle mène ses actions selon un contrat fixé par l'Etat sur 5 ans.

Elle s'organise en 3 axes :

- Anticiper : mise en œuvre d'un système de surveillance et de veille sanitaire au niveau national, afin de détecter et anticiper les risques sanitaires. Les signaux perçus (informations de correspondants privés et publics) sont analysés (expertise scientifique indépendante) afin de rendre dans les meilleurs délais des décisions d'action.
- Comprendre les comportements de la population, les différents risques auxquels elle est exposée, afin de fournir des actions de prévention et de promotion de la santé. Cela permet une action en amont, afin de limiter l'apparition de risques.
- Agir par des actions de promotion de la santé, la création de programmes de prévention, mais également par création de réponses à des crises. La partie communication dans la promotion de la santé, ainsi que l'éducation pour la santé représente une grande partie des actions de l'agence, notamment grâce à des sites pour chaque thématique (à destination du grand public et des professionnels), des spots publicitaires télévisuels, radiophoniques ... Elle gère également la partie administrative, financière et logistique de la réserve sanitaire (recrutement,

formation, mobilisation et animation), ainsi que les stocks de produits et traitements confiés par l'Etat.

Afin de démontrer pleinement sa valeur, notamment dans un climat actuel enclin aux nombreuses suspicions envers les agences gouvernementales, SPF applique des règles d'éthique et de déontologie strictes, partagées et transparentes. La promotion de la santé est faite avec une équité sociale et territoriale, grâce à une présence dans chaque région et territoire d'outre-mer. Enfin, le grand public est fréquemment amené à participer aux actions menées par l'agence, dans le but d'entretenir la confiance envers cette institution, enrichir les propositions et rendre la politique de santé plus participative.

Elle est chargée de l'infectiovigilance, pour surveiller, prévenir et maîtriser les infections nosocomiales et des maladies à déclaration obligatoire (comme la rougeole, le tétanos ...).

Ces actions sont également menées aux échelles européennes et internationales. (Dramé et al. 2019) (Sites internet n°60 et 61)



L'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail) évalue les risques et assure la sécurité sanitaire humaine dans les domaines de l'alimentation, de l'environnement et du travail, grâce à une expertise scientifique indépendante. Elle assure également la protection de la santé des végétaux et des animaux (ainsi que de leur bien-être) et l'évaluation des propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des aliments. Enfin, elle assure une surveillance des médicaments vétérinaires. En cas de besoin, l'agence recommande aux autorités des mesures de police sanitaire. Elle participe également aux instances européennes et internationales en y représentant la France. Elle s'occupe de la gestion des déclarations de toxicovigilance (surveillance des effets toxiques pour l'homme de l'exposition à un mélange ou une substance, naturelle ou de synthèse, disponible sur le marché ou présent dans l'environnement) et des activités de vigilance des centres antipoison, de nutrivigilance (certains aliments dont les compléments alimentaires) et de pharmacovigilance vétérinaire. (Dramé et al. 2019) (Site internet n°62)

L'ASN (Autorité de Sûreté Nucléaire, créée en juin 2006) gère la surveillance de la radioprotection et de la sûreté nucléaire, afin de protéger les personnes et l'environnement. (Site internet n°63) L'IRSN (Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, créé en 2015) rend des expertises en radioprotection et sûreté nucléaire, couvrant les risques liés aux rayonnements ionisants utilisés en médecine et dans l'industrie, ou liés aux rayonnements naturels. (Site internet n°64)

L'Agence de la biomédecine, créée en 2004, est responsable de la qualité, de la sécurité et de l'information concernant les produits issus du corps humain, en dehors du sang. Elle gère les déclarations de biovigilance (surveillance des risques liés à l'utilisation à des fins thérapeutiques d'éléments et de produits issus du corps humain tels que les organes, les tissus, les cellules et le lait maternel à usage thérapeutique) et l'assistance à la procréation. Elle accompagne les patients afin d'améliorer l'accès aux soins et leur qualité de vie dans ces domaines. (Site internet n°65) L'EFS (Etablissement français du sang), créé en 2000, veille à la qualité et à la sécurité des produits sanguins et veille à l'autosuffisance de ces produits. (Dramé et al. 2019)(Sites internet n°59 et 66)



Figure 26 Logo de la HAS
(D'après https://www.has-sante.fr/jcms/c_452559/fr/la-has-en-bref)

La HAS (Haute Autorité de Santé), créée en 2004, est constituée d'un collège de 8 membres placés sous l'autorité d'un président. Le président est assisté d'un directeur général afin de remplir les missions de l'institution, en relation étroite avec le collège.

Les services sont répartis en 5 directions opérationnelles de travail :

- Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique
- Direction de l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins
- Direction de la qualité et de l'accompagnement social et médico-social
- Direction de la communication, de l'information et de l'engagement des usagers
- Secrétariat général

Enfin, la HAS est composée de huit commissions spécialisées chargées d'instruire les dossiers sur ses différents domaines de compétence, s'appuyant sur le travail réalisé par les différents services. Le président peut prendre la décision de réunir des inter-commissions pour toute délibération relative à l'évaluation des produits de santé.

Les 3 missions dont elle est chargée sont :

- évaluer les médicaments, dispositifs et actes professionnels en vue de leur remboursement,
- recommander les bonnes pratiques professionnelles et élaborer les recommandations vaccinales et de santé publique (référentiels, indicateurs ...),
- de mesurer et améliorer la qualité dans les hôpitaux, cliniques, en médecine de ville, dans les structures sociales et médico-sociales (développement professionnel continu, certification, développement de la position d'acteurs des patients...). Elle est également chargée du recueil des événements porteurs de risque déclarés dans le cadre de la démarche d'accréditation des médecins.

Comme les autres institutions de la santé avec lesquelles elle collabore étroitement, la HAS s'engage de répondre à une rigueur scientifique, une indépendance totale et une transparence dans ses travaux. La HAS participe également à de nombreux projets en matière de santé aux niveaux européens et internationaux. (Dramé et al. 2019) (Sites internet n°67, 68 et 69)



Figure 27 Logo de l'ANSM (D'après [https://www.ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/E#term_25552](https://www.ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/E#term_25552))

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) prend le relais de l'Afssaps (missions, droits et obligations) par la loi du 29 décembre 2011, relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé. Elle prend réellement ses fonctions le 1^{er} mai 2012. Dans l'objectif d'amélioration de la protection sanitaire, l'ANSM est alors dotée de nouvelles missions, de nouveaux pouvoirs et ses moyens sont augmentés. Elle reste un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé et est financée par une subvention de l'Etat.

L'agence est dirigée par un directeur général, s'appuyant sur un directeur adjoint en charge des opérations (activité médicales, scientifiques et réglementaires, centre d'appui aux situations d'urgence aux alertes sanitaires et à la gestion des risques) et deux directions déléguées en charge des ressources et de l'informationnel. Ces quatre directions regroupées apportent à l'agence les moyens humains, financiers et logistiques, les procédures, méthodes et outils nécessaires pour mener à bien ses différentes missions. Une agence comptable et un

contrôleur budgétaire complètent la partie financière de l'agence. La direction générale s'appuie également sur un service de déontologie de l'expertise (respect des obligations de déclaration des liens d'intérêt et prévention des conflits d'intérêt, notamment dans les cas les plus complexes, mais également dans le processus de recrutement, promotion et nomination des agents), une délégation scientifique, un service d'épidémiologie (épi-phare) et une direction de la communication et de l'information. Cette dernière est au premier rang de l'action en cas de crise sanitaire, mais également pour organiser la politique de communication et d'information intra-agence et avec les services extérieurs.

Enfin, l'agence est également gouvernée par un conseil administratif et un conseil scientifique. Le conseil d'administration, fixant les orientations de la politique de l'agence, se réunit à minima 3 fois par an. Il est constitué de 27 membres (nommés par le ministère chargé de la santé sauf pour les représentants du personnel de l'agence), donnant une place importante aux parlementaires, aux professionnels de santé, mais également aux patients. Il y a une parité entre les voix représentant l'Etat (18 voix pour 9 membres) et les autres membres (18 voix pour 18 membres). Le résumé des séances est accessible à tous sur le site de l'ANSM. Le conseil scientifique, veillant à la cohérence de la stratégie scientifique de l'ANSM et surveillant l'évolution des connaissances sur l'efficacité et la sécurité des produits de santé, est, quant à lui, composé de 16 membres. Parmi ces membres, 10 sont nommés par proposition du directeur général et après une procédure d'appel à candidatures, en fonction de leurs expertises scientifiques et les 6 autres membres, dont certains de nationalités étrangères, sont nommés par avis du ministère chargé de la recherche. Grâce à la richesse de ces membres, le conseil permet de rendre un avis sur les orientations de recherche et sur la politique de partenariat et de programmation scientifique de l'agence, mais également de participer à l'élaboration des procédures d'appel à projets de recherche (conjointement avec le directeur général) et de répondre à toute problématique scientifique ou technique rentrant dans son champ de compétences. Ce conseil se réunit également à minima 3 fois par an, et laisse à disposition un résumé des séances sur le site de l'ANSM. (Site internet n°70)

Depuis le 1^{er} février 2021, 4 nouveaux services pour la direction générale des opérations ont été créés, afin de simplifier les échanges, répondre aux missions de santé publique et de sécurité sanitaire. Ces nouveaux services sont : la direction Europe et innovation (représentant l'agence dans les comités européens, coordonnant la politique d'innovation et de recherche et mettant en œuvre la stratégie européenne d'évaluation des médicaments), la

direction des autorisations (sécurisant et harmonisant les processus d'autorisation des médicaments grâce à une analyse des risques, en terme d'AMM et d'essais cliniques, représentant le point d'entrée unique pour les industriels et opérateurs de santé), la direction des métiers scientifiques (sécurisant la qualité des produits de santé, grâce à une approche pluridisciplinaire dans l'évaluation et l'instruction des dossiers) et de deux directions médicales des médicaments (répartis par gammes thérapeutiques, en lien avec les deux dernières directions pour renforcer un dialogue avec les usagers des produits lors de l'instruction des dossiers, animant les comités permanents en fonction de leurs compétences, et les discussions entre les associations de patients et de professionnels). (Site internet n°71)

L'agence a pour mission principale de garantir la sécurité des produits de santé destinés à l'homme tout au long de leur cycle de vie, des essais de recherche à la surveillance post AMM. Elle est également garante de l'équité de l'accès aux innovations thérapeutiques pour tous les patients.

Afin de garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits de santé, l'ANSM :

- surveille en continu les effets indésirables de ces produits,
- inspecte les établissements fabricant, important ou distribuant ces produits, ainsi que ceux exerçant les études de pharmacovigilance et les essais cliniques
- et contrôle en laboratoires les lots de vaccins et médicaments dérivés du sang, les produits présents sur le marché prélevés lors d'inspections ou de saisies par les autorités judiciaires ou les douanes.

Les compétences de l'agence s'appliquent à tous les médicaments (avant et après AMM, dérivés du sang, stupéfiants, vaccins, homéopathiques, de phytothérapie et les préparations), les produits biologiques (organes, tissus, cellules, produits de thérapie cellulaire et génique, produits sanguins labiles), les dispositifs médicaux (curatifs, de diagnostic, plateaux techniques et logiciels médicaux), les produits cosmétiques et de tatouages et tous autres produits de santé (biocides).

Cette surveillance des différents produits, sous son autorité, s'organise en sept vigilances réglementées :

- la pharmacovigilance, pour les médicaments à usage humain et les matières premières à usage pharmaceutique mis sur le marché, que nous développerons plus dans en détail dans le chapitre suivant,
- la pharmacodépendance ou addictovigilance, pour les substances psychoactives dont les stupéfiants et les psychotropes,
- l'hémovigilance, pour l'ensemble de la chaîne transfusionnelle, du prélèvement du donneur au suivi post-transfusionnel du receveur de produits sanguins labiles,
- la matériovigilance, pour les dispositifs médicaux,
- la réactovigilance, pour les dispositifs de diagnostic in vitro,
- la cosmétovigilance, pour les produits cosmétiques,
- et la vigilance des produits de tatouage.

Cette organisation des vigilances s'appuie sur la participation des professionnels de santé et des utilisateurs, qui peuvent signaler (obligation pour les professionnels de santé) tout effet indésirable (prévisible ou non) sur le portail de signalement national ou via l'agence locale. (Dramé et al. 2019)(Site internet n°70)

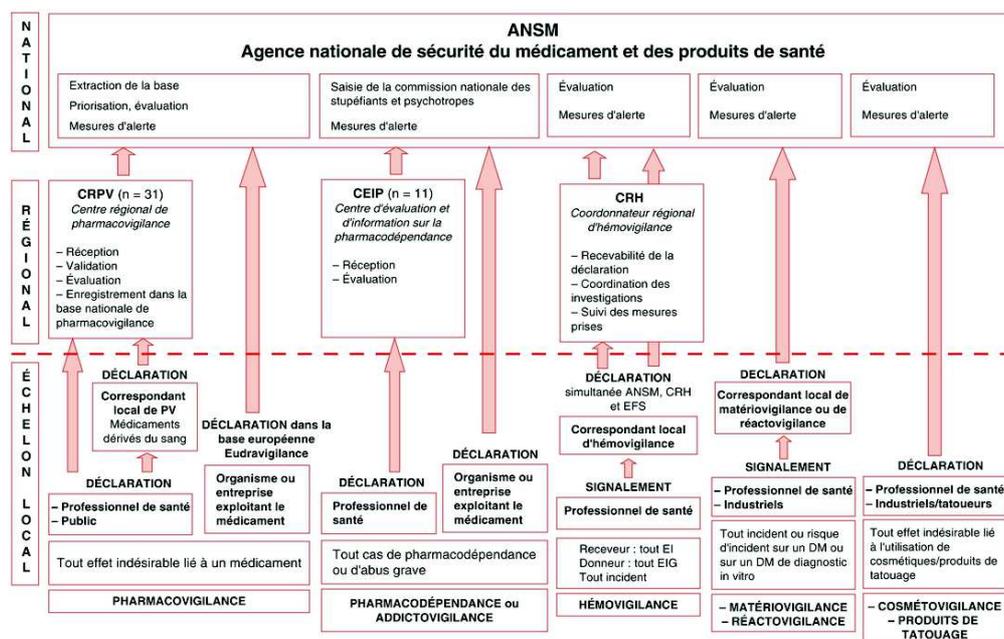


Figure 28 Organisation des sept vigilances sanitaires gérées par l'ANSM (D'après Dramé M, Epstein J, Lavigne T, Collège universitaire des enseignants de santé publique. Santé publique. 4ème édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019) DM = dispositif médical, EI = effets indésirables, EI = effets indésirables graves

Grâce à un solide socle de surveillance et de réactivité au niveau local et régional, l'ANSM, au niveau national, assure une synthèse des déclarations et une évaluation globale des données recueillies. Elle peut alors, si besoin, décider d'appliquer des mesures d'alerte et de gestion des risques au niveau national et international. Des actions d'informations sur les bénéfices et risques, en réaction à ces données, sont alors menées.

Les actions de l'ANSM débouchent sur la prise de décisions de police sanitaire : AMM, retraits ou suspension, autorisation d'essais cliniques, autorisation temporaire d'utilisation (ATU), libération de lots de vaccins et de produits dérivés du sang, retrait de lots ou de produits, interdiction de dispositifs médicaux sur le marché français, autorisation d'importation, autorisation ou non de publicité, recommandations temporaires d'utilisation de spécialités pharmaceutiques...

Enfin, l'ANSM développe énormément sa partie « communication », en partageant des informations avec les patients, professionnels de santé, en ayant un rôle de relais entre les professionnels et les sociétés savantes, la presse et assure sa diffusion à travers des outils adaptés (télévision, radio, refonte du site internet le 18 mars 2021...). (Dramé et al. 2019)(Site internet n°70)

Nous pouvons, ainsi, développer les acteurs locaux de cette surveillance sanitaire, piliers d'une surveillance sanitaire nationale réussie.

1.3.3. Les agences de la sécurité sanitaire au niveau régional

Les acteurs du système de sécurité sanitaire



Figure 29 Les acteurs du système de sécurité sanitaire au niveau régional (D'après Ministère des solidarités et de la santé. Organisation de la veille et de la sécurité sanitaire (VSS). Panorama des acteurs du système de sécurité sanitaire (2019) [En ligne]. 2019. [Cité le 24/11/20]. Disponible sur https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/acteursdudispositif_secusan-2019.pdf)



Figure 30 Logo des ARS (D'après <https://www.ars.sante.fr/>)

Les ARS (Agence Régionale de Santé) pilotent la sécurité sanitaire et plus largement le système de santé, au niveau régional. Ce sont des établissements publics autonomes, placés sous la tutelle du ministère de chargé de la santé. Ils ont pour missions de piloter la politique de santé publique (observation de la santé de la population, veille et sécurité sanitaires, actions de prévention et de promotion de la santé, anticipation, préparation et gestion des crises sanitaires en liaison avec le préfet) et de réguler l'offre de soins (ambulatoire, médico-social et hospitalier) en région.

Une ARS est dirigée par un directeur général, nommé en Conseil des ministres, qui est responsable de la définition de la stratégie régionale de santé et de sa mise en œuvre, en fonction des orientations définies au niveau national. Il est aidé par une équipe de direction composée de directeurs responsables des différents pôles fonctionnels, un dispositif de concertation (permettant la participation des acteurs locaux de santé) et des délégations départementales (animation territoriale et participation aux politiques régionales de l'agence). La politique régionale de santé des ARS résulte d'une concertation entre tous les acteurs locaux ayant un rôle sur la santé de la population (conseils régionaux et départementaux, élus, professionnels de santé, établissements de santé, usagers, associations

et partenaires sociaux). Comme vu précédemment, les travaux des différentes ARS sont coordonnés par le CNP des ARS. Il fixe les objectifs des ARS, la gestion de leurs moyens financiers et humains. (Sites internet n°72 et 73) Ainsi, concernant notre région, l'ARS de Normandie a élaboré, avec l'ensemble des acteurs de la démocratie en santé de la région, un projet régional de santé, se basant sur les besoins de la population. Ce projet vise une approche globale de la santé, divisé en huit parcours de santé et de vie : « périnatalité et développement de l'enfant », « santé des enfants et des jeunes », « personnes en situation de handicap », « personnes âgées en perte d'autonomie », « psychiatrie et santé mentale », « cancers », « maladies chroniques, insuffisance cardiaque » et « maladies chroniques, asthme/Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive ». (Site internet n°97)

Concernant la sécurité sanitaire, à proprement parlé, chaque ARS est dotée de Cellules de Veille, d'Alerte et de Gestion Sanitaire (CVAGS), constituées d'une équipe entièrement dédiée à la veille sanitaire et ayant la capacité de mobiliser les moyens nécessaires pour recevoir les alertes et y apporter des réponses coordonnées. Cette cellule est en charge de tous les risques liés aux activités de soins, aux produits consommés (alimentaires et de santé) et aux milieux de vie (eau, air et sols, comme la pollution des eaux, les émissions de gaz toxiques, tout particulièrement dans notre région avec plusieurs usines de type sévéso). La mission de veille sanitaire recouvre les maladies à déclaration obligatoire (comme la rougeole, la rubéole ou la rage), les maladies chroniques (insuffisance cardiaque par exemple), les maladies infectieuses (comme la grippe), les pathologies liées à l'environnement (allergies, maladie de Lyme...) et les pathologies liées au travail. Des permanences sont disponibles 24 heures sur 24 afin de prendre en charge les signaux et de gérer les événements présentant un risque pour la santé. (Site internet n°74) En Normandie, cette permanence est appelé le « point focal régional », disponible au 0809 400 660 ou par mail à ars14-alerte@ars.sante.fr. (Site internet n°98). Lorsqu'une situation de crise sanitaire se présente, les ARS coordonnent et conduisent les opérations de secours en renforçant les moyens humains disponibles pour éviter la saturation du système de soin, et s'appuient sur un financement des mesures d'urgence (mise à disposition d'outils logistiques, personnels et produits de santé).

Les ARS travaillent également en collaboration avec les Cellules d'intervention en région (Cire), correspondant au prolongement régional de Santé Publique France, placées directement dans les ARS. Cet ensemble, constitué des CVAGS et des Cire, définit une plateforme régionale de veille et d'urgence sanitaire, qui réceptionne et analyse tous les

signalements d'événements susceptibles de menacer la santé de la population ou de provoquer une crise. Il vérifie, valide et transmet les signaux au directeur général de l'ARS et assure le lien avec le ministère chargé de la santé (composé d'un département des urgences sanitaires). (Site internet n°74)

Les ARS s'appuient également sur les structures régionales de vigilances et d'appui, qui collectent et analysent les signalements dans leurs champs de compétences, avant de les transmettre. Concernant les signalements de produits de consommation, les ARS s'appuient sur les centres antipoison et de toxicovigilance, pour l'addictovigilance, elles s'appuient sur les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance. Concernant l'hémovigilance, elles comptent sur les coordonnateurs régionaux d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle, et les infections associées aux soins sont prises en charge par le centre d'appui pour la prévention des infections associées aux soins. Les ARS s'appuient sur la structure régionale d'appui, concernant les événements indésirables graves et l'OMEDIT (Observatoires des Médicaments, Dispositifs Médicaux et Innovations Thérapeutiques) en ce qui concerne le bon usage des produits de santé. Enfin, la pharmacovigilance est prise en charge par les centres régionaux de pharmacovigilance, que l'on détaillera juste après. (Site internet n°59)

Lors d'une situation sanitaire exceptionnelle, les ARS participent à l'application au niveau régional et départemental des plans gouvernementaux en matière de défense et de sécurité, ainsi qu'à l'élaboration des volets sanitaires :

- Le dispositif ORSAN (Organisation de la Réponse Sanitaire), permettant une mobilisation du système de santé (organisation de l'offre de soins, acquérir et répartir les moyens sanitaires mobilisables, former et entraîner les professionnels aux situations sanitaires exceptionnelles), élaboré en lien avec les préfetures, établissements de santé et les SAMU.
- Les plans blancs : mesures prises au sein d'un établissement de santé pour faire face à un afflux de patients.
- Le plan bleu : organisation des établissements médico-sociaux aux situations exceptionnelles.

Lors de ces situations exceptionnelles, une structure en charge du pilotage et de la réponse aux situations sanitaires exceptionnelles (Cellule Régionale d'Appui et de Pilotage

Sanitaire : CRAPS) se met en place, sur décision du directeur général de l'ARS, afin d'assurer la prise en charge des personnes, anticiper les conséquences et permettre un retour à la normale le plus rapidement possible. (Sites internet n°38 et 75)

Il existe ainsi 3 niveaux de veille pour les ARS (activés sur décision du directeur général de l'ARS qui en informe le préfet et fait remonter l'information au niveau national, ou alors inversement sur décision de la DGS ou de la HAS) :

- Niveau 1 : veille et gestion des alertes sanitaires,
- Niveau 2 – renforcé : renforcement par des personnes des différentes directions de l'ARS, selon les besoins identifiés,
- Niveau 3 – crise : activation de la CRAPS, renforcement par des personnels des différentes directions de l'ARS selon cinq composantes : décision, situation/opération, communication, expertise et supports. (Site internet n°37)

Les ARS ont donc un rôle crucial dans la veille sanitaire et permettent de fournir des réponses, ou alors de remonter des alertes, le plus rapidement possible, en lien avec le préfet et les instances nationales (centralisation des alertes par le CORRUSS (Centre Opérationnel de Régulation et de Réponse aux Urgences Sanitaires et Sociales) du ministère chargé de la santé), européennes et internationales (notamment l'Organisation Mondiale de la Santé, dans le cadre du règlement sanitaire international) si besoin. (Site internet n°38)

Après avoir détaillé cette organisation décentralisée et plutôt complexe permettant d'assurer une surveillance de tous les points concernant la santé de la population, nous allons pouvoir parler plus en détail du système de pharmacovigilance, qui est responsable de la veille et des alertes sanitaires en matière de médicaments. Ce système « sentinelle » permet de donner des alertes en cas de mises en danger de la santé de la population lors de l'utilisation d'un médicament (comme pour le Lévothyrox®). Nous allons décrire en quoi il consiste, en donnant quelques notions importantes, puis son historique conduisant à son organisation actuelle.

2. Le système de pharmacovigilance

En ce qui concerne les médicaments, le système de pharmacovigilance français veille à la sécurité des médicaments sur le marché après délivrance de leur AMM, de l'échelon local à national.

2.1. Définitions et outils de pharmacovigilance

2.1.1. Définitions de la pharmacovigilance

Il est universellement connu que les médicaments peuvent donner lieu à des effets indésirables lors de leur utilisation, dans le respect de leur bon usage. Même si ce risque est accepté, il doit être le plus bas possible, dans le respect de ce que l'on appelle la balance bénéfice-risque, où le risque doit être inférieur au bénéfice apporté. Ainsi, la réglementation du médicament est très stricte, du projet de développement à leur utilisation, ce risque doit être le plus faible possible. La pharmacovigilance a été créée afin de surveiller ce risque lors de l'utilisation des médicaments. (Faure et al. 2014) Elle correspond donc à la surveillance des médicaments et à la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré. (Site internet n°76)

L'OMS la définit en 1969 comme « la notification, l'enregistrement et l'évaluation systématique des réactions adverses des médicaments délivrés avec ou sans ordonnances ». Elle rajoute que « les renseignements sur ces réactions peuvent être obtenus, soit par des notifications volontaires de médecins praticiens et d'hôpitaux à des centres préalablement désignés (pharmacovigilance spontanée), soit par l'application de techniques épidémiologiques permettant de recueillir systématiquement des informations à certaines sources : hôpitaux, échantillons représentatifs du corps médical, etc. (pharmacovigilance intensive) ». En 1972, l'OMS rajoute que la pharmacovigilance correspond à « toute activité tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probables entre médicaments et réactions adverses dans une population ».

En France, d'après la loi du 29/12/2011 (dernière description en date), « la pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés à l'article L.5121-1 » (médicaments allopathiques, homéopathiques, à base de plantes,

préparations, médicaments biologiques, spécialités avec une autorisation temporaire d'utilisation ...). (Faure et al. 2014)

Le système de pharmacovigilance est, quant à lui, un système mis en place afin de répondre aux obligations en matière de pharmacovigilance, surveillant la sécurité des médicaments et toute modification de la balance bénéfice-risque. (Faure et al. 2014)

Les missions de la pharmacovigilance sont donc les suivantes :

- Le signalement (par les professionnels de santé, les patients, les associations de patients et les industriels, grâce aux centres régionaux de pharmacovigilance) des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse. Cependant en cas d'abus de substances psychoactives la surveillance est prise en charge par l'addictovigilance ;
- Le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ou de réduction des risques et au besoin pour prendre des mesures appropriées (précautions ou restrictions d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) ;
- La réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments (analyse des risques, plan de gestion des risques) ;
- La communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité du médicament ;
- La participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse. (Faure et al. 2014) (Site internet n°76)

On peut noter que la pharmacovigilance des médicaments utilisés dans le cadre des essais cliniques est soumise à un autre dispositif décrit dans des textes réglementaires nationaux et européens distincts. (Site internet n°76)

Afin de remplir ses tâches, la pharmacovigilance s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne.

2.1.2. Quelques notions de pharmacovigilance

Afin de comprendre l'analyse des signalements recensés en pharmacovigilance, quelques notions théoriques doivent être abordées.

- Le signal

De très nombreuses informations sont recensées grâce aux notifications et aux différentes études menées. De ce fait, le travail de tri est considérable. Le principal défi du système de pharmacovigilance consiste donc, lors de la détection d'un signal d'alerte, à estimer au plus juste si le signal est faible ou fort en évitant tout faux positif (signal recensé à tort) ou faux négatif (signal non recensé comme tel à tort).

Un signal est selon l'OMS « une information notifiée concernant une possible relation de cause à effet entre la survenue d'un événement et la prise d'un médicament, la relation étant inconnue jusqu'alors ou bien incomplètement documentée ».

Dans un système parfait, chaque déclaration serait un signal, mais en pratique ce n'est pas le cas, les principales déclarations portant sur des effets graves et sur de nouveaux médicaments. Des méthodes statistiques ont donc été mises en œuvre afin de palier à cette problématique. (Faure et al. 2014)

- La notification

La notification spontanée est le fait de déclarer un effet indésirable par un observateur au système de pharmacovigilance. Les termes de signalement ou déclaration peuvent aussi être employés. Selon l'OMS, cette notification est relative à un patient pour un effet indésirable pour un médicament. Elle comprend un notificateur et un patient identifiables, le/les noms des produits soupçonnés et la nature du/des effet(s).

Cette notification, comme vu précédemment, est obligatoire pour les professionnels de santé, mais aucune sanction n'est prévue en cas de non-respect. Cela signifie que le système de pharmacovigilance doit manquer des notifications qui ne sont pas déclarées. Cependant ce type de notification permet de mettre en évidence des effets indésirables rares qui n'ont pas eu lieu lors de l'étude pour l'AMM, au vu du nombre limité de l'échantillon. Son principal biais est la sous-notification, c'est-à-dire, que le nombre de cas déclaré est plus faible que leur nombre réel. On estime que moins de 5% des effets indésirables sont notifiés, ce qui est un énorme enjeu de santé publique. (Faure et al. 2014)

- L'imputabilité

Une des principales problématiques de la pharmacovigilance est de prouver le lien de causalité entre le médicament et l'effet indésirable notifié. Il est important de noter que ce lien n'est pas toujours superposable d'un point de vue scientifique et juridique.

Nous allons nous intéresser au point de vue scientifique, permettant d'affirmer ou non la responsabilité d'un médicament dans la survenue du/des effets indésirables notifiés. Pour cela le système de pharmacovigilance s'appuie sur un processus d'imputabilité en 3 critères.

Le critère chronologique tient compte du temps écoulé entre l'administration du médicament et la survenue de l'effet indésirable. Il est donc essentiel de connaître les délais d'apparition des effets et les délais d'action des médicaments sur l'organisme (plus facile en cas d'apparition rapide). De plus, on peut également tenir compte, si cela est renseigné, de l'évolution des effets après l'arrêt du médicament et des effets après ré-administration si elle a eu lieu.

Le critère sémiologique consiste à chercher une cause autre que médicamenteuse à l'apparition de l'effet indésirable. On recherche également si les symptômes observés sont évocateurs de la prise du médicament et si des facteurs favorisants sont présents. Un examen complémentaire peut parfois être proposé afin de renforcer le lien de causalité.

Ces deux critères sont des critères dits d'imputabilité intrinsèque, correspondant aux données du cas clinique étudié.

A ces deux critères, s'ajoute le critère bibliographique reposant sur une recherche dans les dictionnaires des médicaments (Vidal, Martindale, Meler's side effects of drugs), le résumé des caractéristiques du produits disponibles sur le site de l'ANSM, des ouvrages de références, des publications scientifiques et des bases de données informatiques. On peut ainsi noter le degré de nouveauté de l'effet. Ce critère est dit extrinsèque, c'est-à-dire que les données étudiées ne sont pas liées au cas clinique mais aux données déjà connues.

Ces trois critères réunis permettent alors de calculer l'imputabilité d'un médicament face à un effet indésirable.

En France, on utilise un algorithme, dit méthode de Bégau. On calcule pour chacun des critères un score (le chiffre le plus élevé étant très suggestif) de C0 à C3 pour le critère chronologique et de S1 à S3 pour le critère sémiologique. Un score d'imputabilité

intrinsèque par corrélation des deux précédents scores est alors défini de I0 à I4. A cela s'ajoute le score du critère bibliographique de B0 à B3 afin de calculer le score total. Ces scores sont calculés pour chacun des médicaments pris par le patient.

Il existe d'autres méthodes utilisées par l'OMS ou d'autres organisations de santé dans le monde. (Faure et al. 2014)

Après avoir compris ce qu'est la pharmacovigilance à proprement parlé et le fonctionnement de l'analyse d'une notification, nous allons détailler brièvement son historique avant d'appréhender son organisation actuelle.

2.2. Historique de la pharmacovigilance en France

Nous avons noté qu'il est admis que les médicaments peuvent provoquer des effets indésirables, qui sont tolérés tant que la balance bénéfice-risque est respectée. Cependant quand l'équilibre de ce rapport bascule, de graves crises sanitaires ont eu lieu dans l'histoire. C'est cette succession de crises du médicament qui a permis la création de la pharmacovigilance et en a forgé le paysage actuel.

En 1953, en France, est donnée l'autorisation de mise sur le marché du Stalinon®, un médicament antiseptique. Une grave erreur au niveau des essais de toxicité, réalisés sur un dérivé moins toxique, a conduit en l'espace de quelque mois à plusieurs morts et blessés. Cette affaire a contribué à la prise de conscience du besoin de sécurité dans le domaine du médicament. (Faure et al. 2014; Laude et al. 2012)

Au 20^{ème} siècle, la première crise majeure, ayant un impact mondial est le scandale de la thalidomide. Cette substance, découverte en 1953, a été utilisée pour traiter l'insomnie puis les nausées matinales de la femme enceinte. Quelques mois après cette nouvelle utilisation, des cas de névrites ont été répertoriés, et également dès 1959, de nombreux cas de malformations de nouveau-nés (phocomélies : absence totale ou partielle de segments intermédiaires ou de membres, avec des mains et des pieds s'insérant sur le tronc). A l'époque, aucune explication n'a été trouvée, car on estimait que le placenta était une barrière imperméable. Ce drame a eu une influence majeure dans le début de l'encadrement des médicaments et déclenche la nécessité de tester sur deux espèces animales différentes les essais de tolérance pendant la grossesse (la thalidomide n'ayant été testée que sur la rate

gravide où aucun problème n'avait été détecté). Suite à cette catastrophe (24 000 embryons touchés environ), la Communauté Economique Européenne publie en 1965 une directive concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques, ayant comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique, sans freiner le développement de l'industrie pharmaceutique. Aux Etats-Unis, des mouvements de défense des consommateurs sont créés, et l'agence américaine de la surveillance des médicaments et de l'alimentation (FDA) impose une démonstration préalable d'efficacité par essais cliniques avant toute mise sur le marché. Une ébauche de la surveillance du médicament est alors amorcée. (Faure et al. 2014)(Site internet n°77)

Ainsi, à partir de janvier 1963, l'OMS a fortement conseillé à ses Etats-membres de s'organiser afin de recueillir les effets indésirables provoqués par les médicaments. En 1965, elle lance la formation d'un centre mondial de surveillance de ces effets. En France, la première ébauche de pharmacovigilance est instaurée par l'initiation du professeur Louis Roche, grâce à une « cellule de pharmacovigilance ». Quelques années plus tard, à la fin de l'année 1972, sont créés les six premiers centres hospitaliers de pharmacovigilance, sur demande de la DGS, selon les recommandations de l'OMS : Paris, Saint-Antoine, Saint-Vincent de Paul et auprès des centres antipoison de Paris, Lyon et Marseille. (Faure et al. 2014) (Site internet n°96)

Au début des années 1970, un nouveau scandale sanitaire éclabousse le monde de la santé. Le Distilbène®, très utilisé entre 1965 et 1975, est prescrit pour limiter les avortements, morts in utero, accouchements prématurés et autres complications. En 1971, une suspicion sur sa toxicité commence à apparaître, avec des cas de cancers rarissimes du vagin, puis ce n'est qu'en 1977, que l'on découvre des malformations des organes sexuels (filles et garçons) chez les enfants de ses femmes traitées, se poursuivant pour la génération suivante. Une nouvelle toxicité encore inconnue est alors décrite : la toxicité héréditaire. Cette découverte a permis de renforcer les conditions d'obtention de l'AMM et les précautions d'emploi chez les femmes enceintes, notamment grâce à une médiatisation extrêmement forte.

En 1973, par association de l'Ordre des pharmaciens, de l'Ordre des médecins, des centres antipoison et du syndicat national de l'industrie pharmaceutique, est créé le Centre national de Pharmacovigilance, permettant la centralisation des informations régionales.

La même année, une augmentation notable des encéphalopathies est signalée en Australie, probablement due à l'utilisation des sels de bismuth (pour faciliter la digestion et limiter les diarrhées). Cette même augmentation est notifiée en France en 1975. Le ministre chargé de la Santé demande une enquête à l'INSERM et durcit les règles de délivrance du produit (une spécialité sur ordonnance uniquement maintenant et pour une indication précise). Toutes les spécialités furent retirées du marché, entraînant une prise de conscience sur la toxicité possible des médicaments.

Cependant, les structures de pharmacovigilance ne sont officialisées, en France, qu'à partir du 2 décembre 1976 par le ministère chargé de la Santé, et le terme lui-même de « pharmacovigilance » ne sera mentionné qu'à partir du 7 juin 1980 (loi Talon). (Faure et al. 2014)

L'installation du concept de pharmacovigilance dans les lois françaises se fait donc très lentement, mais une accélération se fait sentir à partir des années 1980. En effet, le 30 juillet 1982, la Commission nationale de Pharmacovigilance et les Centres régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) sont instaurés. Les CRPV remplacent ainsi les centres hospitaliers de pharmacovigilances. Cette nouvelle commission permet d'évaluer les informations sur les effets indésirables rapportées par les CRPV, de donner un avis au ministre chargé de la Santé et au directeur général de l'Agence du médicament sur les mesures à prendre, et leur propose également des enquêtes et travaux qu'elle estime utiles à l'exercice de la pharmacovigilance. Le décret n°95-278 du 13 mars 1995 permet de définir la pharmacovigilance, son organisation et ses missions, se basant sur la directive européenne de 1993. (Faure et al. 2014) (Sites internet n°78 et 79)

Plus récemment, l'affaire du Médiator® commercialisé en 1976, par les laboratoires Servier, comme traitement adjuvant des hypertriglycéridémies, et utilisé ensuite comme adjuvant chez les diabétiques en surpoids, a eu une répercussion majeure. Malgré une première enquête de pharmacovigilance en 1998, et des retraits dans différents pays (en Suisse dès 1998, plus tardivement en Italie et en Espagne), le Médiator® n'est retiré du marché français que le 25 novembre 2009. Cette affaire, très médiatisée et toujours en cours de procès, a entraîné une refonte du système de surveillance des produits de santé : l'Afssaps est devenue l'ANSM. La confiance de la population envers cette surveillance a été mise à rude épreuve et la transparence de cette nouvelle institution est au cœur de sa mise en place. (Laude et al. 2012)

Cette succession de scandales dans le domaine pharmaceutique a conduit à l'organisation actuelle de la pharmacovigilance, que nous allons pouvoir détailler.

2.3. Organisation actuelle

La pharmacovigilance est un système reposant sur de nombreux acteurs à des échelons différents permettant de quadriller au mieux les effets indésirables susceptibles de se produire et de prendre les décisions appropriées :

- Au niveau mondial : le système de pharmacovigilance français échange avec l'OMS qui dispose d'un centre collaborateur de référence en pharmacovigilance (Uppsala Monitoring Center), mais également avec les autres agences de santé internationales.
- Au niveau européen : le système français s'intègre dans l'organisation européenne de pharmacovigilance (groupe de travail européen de pharmacovigilance / eudravigilance) et de l'évaluation du médicament (EMA) dans le respect de la réglementation européenne. L'EMA organise et structure la pharmacovigilance en recueillant et validant les informations données par chaque état membre (eudravigilance : base de données européenne électronique), elle garantit l'application des mesures prises à tous les médicaments de tous les états membres et publie des bonnes pratiques de pharmacovigilance européenne. Un comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee : PRAC) se réunit une fois par mois pour évaluer les risques liés à l'utilisation des médicaments, ainsi que les mesures de suivi et de gestion de ces risques. Cette organisation européenne permet une identification et un échange d'informations rapide et efficace, grâce à une coopération entre les états membres et permet d'harmoniser les informations relatives aux médicaments. La commission européenne prend les décisions de suspension d'AMM ou de retrait d'un produit.
- Au niveau national : l'ANSM assure l'organisation de la pharmacovigilance française et centralise toutes les informations récoltées par les agences locales.
- Au niveau régional : les CRPV regroupent les informations provenant de tous les acteurs locaux (professionnels de santé, patients, associations de patients, industries pharmaceutiques). (Faure et al. 2014) (Site internet n°76)

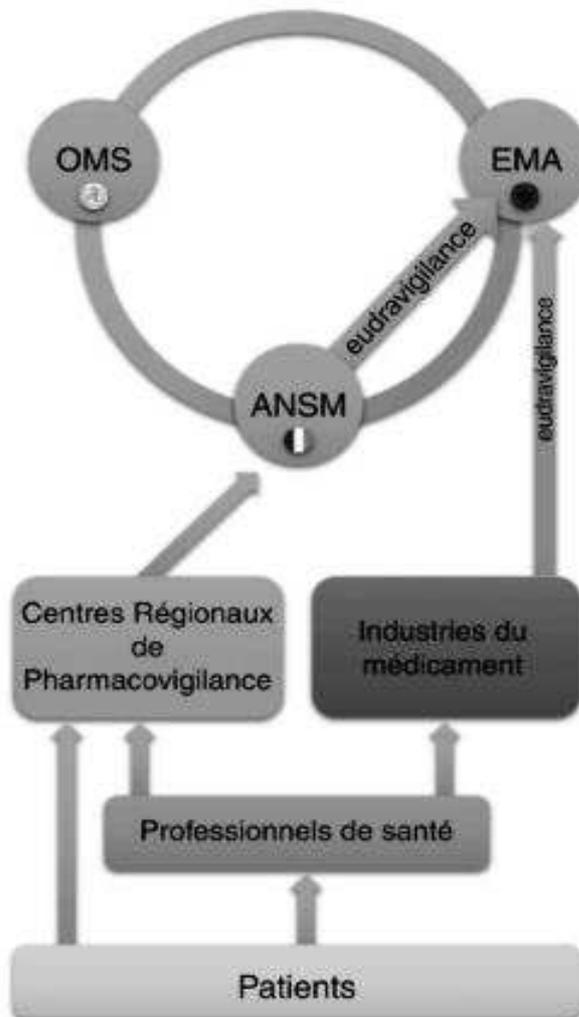


Figure 31 Organisation de la pharmacovigilance française (D'après Faure S, Clère N, Guerriaud M. Bases fondamentales en pharmacologie: sciences du médicament. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014)

Nous allons détailler un peu plus en profondeur les échelons nationaux et régionaux, constituant le cœur de la pharmacovigilance française.

2.3.1. Echelon national

L'ANSM, dont l'organisation a précédemment été décrite, est l'autorité qui organise et coordonne la pharmacovigilance française au niveau national. Elle veille à la sécurité des médicaments et contribue à leur bon usage. Son organisation s'intègre pleinement dans l'organisation européenne et centralise les données françaises.

La veille sanitaire exercée par l'ANSM repose sur :

- Le signalement des effets indésirables par les industriels, patients et professionnels de santé (via l'échelon local) qu'elle évalue, via la centralisation des données,
- La réalisation d'études ou de travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments, en mettant en place des groupes de réflexion scientifique et méthodologique,
- L'information en continue des professionnels de santé des procédures et des recommandations établies,
- La coordination de l'activité des CRPV,
- Le recueil d'information provenant d'Eudravigilance et des autres agences nationales de santé, afin d'adopter les dispositions nécessaires,
- La surveillance de la gestion de risque, en coordination avec l'EMA. (Faure et al. 2014) (Site internet n°76)

Après avoir décrit l'échelon national de pharmacovigilance, nous allons nous intéresser aux acteurs de l'échelon local, qui agissent au plus près de la population.

2.3.2. Echelon régional

- Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

Au niveau régional, les CRPV, au nombre actuel de 31 (liste en annexe 2), recueillent les informations et notifications en provenance des professionnels de santé, des patients et associations de patients, et des établissements de santé, via le portail de signalement abordé plus haut dans l'exposé ou alors via les formulaires cerfa patient ou professionnel (annexes

3 et 4), ou un simple coup de téléphone. Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme et pharmacien ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament, qu'il l'ait prescrit ou délivré, est obligé d'en faire la déclaration immédiate au CRPV.

Afin de déclarer, des informations minimales sont nécessaires :

- Concernant le patient lui-même : ses initiales, son âge et sexe, antécédents médicaux si possible,
- Concernant le médicament : le nom exact avec les dates de début de prise et d'arrêt, de reprise si elle a eu lieu et si possible les autres médicaments consommés,
- Concernant la réaction : description de l'effet indésirable si possible avec les dates de début et les évolutions dans le temps,
- Concernant la personne déclarant : initiales pour le CRPV, mais anonyme lors de la transmission à l'ANSM.

Un feuillet d'exemple de notification d'effet indésirable que l'on remplit en pharmacovigilance est disponible en annexe 5.

Ces centres locaux permettent d'apporter une surveillance régionale, et, grâce à l'expertise de leurs salariés (médecins et pharmaciens expérimentés et spécialisés en pharmacologie), d'évaluer en analysant le lien de causalité (selon la méthode décrite précédemment) et de prévenir des risques médicamenteux potentiels. Ils apportent également une aide au diagnostic et à la prise en charge de toute pathologie en lien avec le médicament. Ils peuvent répondre à des questions concernant l'utilisation d'un médicament dans des situations particulières (grossesse, allaitement, pathologie spécifique, jeune enfant ...), le risque d'interaction, le choix thérapeutique en fonction des médicaments associés, des antécédents ou de la pathologie en cours (insuffisance rénale, hépatique, immunodépression...). Les CRPV ont aussi une mission de promotion du bon usage du médicament (parfois via un bulletin d'information réalisé par le centre, comme le bulletin mensuel « Le Viking » par le CRPV de Rouen, disponible en version informatique à laquelle on peut s'abonner).

Une fois traitées, les informations sont envoyées à l'ANSM, via la base nationale de pharmacovigilance. Ce sont les CRPV qui assurent les enquêtes de pharmacovigilance et/

ou assurent une évaluation de dossiers (demande d'AMM, de modification d'information...), puis transmettent le rapport d'expertise à l'ANSM.

Le rôle des CRPV est donc crucial dans le bon déroulement de la veille sanitaire médicamenteuse, grâce à son rôle d'appui aux prescripteurs, d'alerte aux autorités de santé et d'amélioration de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et de la protection des patients. (Faure et al. 2014) (Sites internet n°76 et 80)

- Les professionnels de santé

Les professionnels de santé ont un rôle fondamental dans le système de pharmacovigilance, ils sont en première ligne pour identifier, recueillir et prévenir les événements sanitaires indésirables. Leurs notifications sont indispensables au bon fonctionnement de la pharmacovigilance, c'est pourquoi elles ont été rendues obligatoires. Une campagne d'informations pour les professionnels de santé a eu lieu en 2019 et une fiche pratique a été créée afin d'expliquer quoi déclarer et l'importance de ces déclarations (disponible en annexe 6). (Faure et al. 2014) (Site internet n°76)

- Les patients

Les patients et associations de patients peuvent déclarer les effets indésirables survenus directement au CRPV ou via un professionnel de santé. Cette déclaration n'est cependant pas obligatoire. Cette ouverture à la pharmacovigilance au patient est dans la ligne de la politique de santé participative (loi HPST) et fait suite à plusieurs expérimentations menées par l'ANSM depuis une dizaine d'années. (Faure et al. 2014) (Site internet n°76)

- Les entreprises pharmaceutiques

Enfin, les entreprises pharmaceutiques possèdent leur propre système interne de pharmacovigilance, qui peut être sous traitée par une entreprise spécialisée. Un système de gestion des risques est également obligatoire. Ce système de surveillance assure le recueil, l'enregistrement et l'évaluation scientifique des effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament afin de réduire les risques et prendre les mesures adaptées à la situation. Dans chaque entreprise, on retrouve une « personne qualifiée » en pharmacovigilance disponible en permanence et une « personne référente » (médecin ou pharmacien), résidents dans l'Union Européenne ou l'espace économique européen.

Ces deux personnes travaillent en collaboration et veillent au respect du système de pharmacovigilance :

- l'obligation de déclaration à l'ANSM et à la base électronique européenne Eudravigilance (via le dictionnaire MedDRA® pour harmoniser les termes médicaux de façon internationale)
- la déclaration immédiate des effets indésirables graves,
- l'envoi de rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance contenant l'ensemble des données recueillies sur le plan national et international par l'industrie sur la période,
- la réponse aux demandes du directeur général de l'ANSM,
- la transmission de toute information présentant un intérêt pour l'évaluation de la balance bénéfice/risque d'un médicament,
- les demandes de modification de l'information,
- la proposition de plan de gestion des risques : travail conjoint avec l'ANSM et les CRPV lors des enquêtes de pharmacovigilance relatives aux médicaments/produits exploités,
- le télé-enregistrement de la personne de référence en matière de pharmacovigilance en France.

Les industries pharmaceutiques ont l'obligation de tenir un dossier permanent de pharmacovigilance : le pharmacovigilance system master file (document en anglais pouvant être électronique), regroupant tous les documents relatifs aux activités de vigilance, les audits et les données clé du médicament (données sur la personnes qualifiée, l'organisation structurelle du titulaire de l'AMM, les sources de données de sécurité, les systèmes informatiques employés, les types de processus employés, les performances et la qualité du système). Ce dossier doit être actualisé, disponible en permanence et un résumé doit être intégré dans chaque dossier d'AMM. (Faure et al. 2014) (Site internet n°76)

Après avoir décrit les organisations qui surveillent l'état de santé de la population afin de répondre au moindre signal d'alarme, nous allons nous intéresser aux mécanismes du déclenchement d'une crise sanitaire, en prenant exemple sur le changement de formulation du Lévothyrox®.

3. Emballage médiatique et début de crise sanitaire

Nous allons en premier nous concentrer sur les généralités qui font basculer vers une crise sanitaire, puis nous verrons les applications avec le Lévothyrox®.

3.1. Quelques généralités

Une crise sanitaire peut être due à plusieurs causes possibles, pouvant se cumuler, que l'on va détailler ci-dessous.

En santé publique, les crises sanitaires sont souvent associées à des défaillances des gouvernements, et, principalement aux expertises réalisées (doutes sur les connaissances et avis ayant orientés la décision). Elles apparaissent alors comme résultant des difficultés rencontrées (ampleur, nature et nouveautés des problèmes) par les autorités sanitaires lors du traitement de problèmes considérés comme particulièrement essentiels ou vitaux pour la société. Elles sont, dans ce cas, « clairement identifiées comme étant la conséquence du décalage - voire de la disproportion - entre la complexité des questions survenant dans le domaine de la santé publique et les moyens et capacités dont disposent les autorités et leurs experts pour les résoudre. »

Les crises sanitaires peuvent aussi être la résultante d'une remise en cause publique. En effet, suite à plusieurs cas de conflits d'intérêt dans le passé (notamment dans l'affaire du Médiateur®) entre les industries pharmaceutiques et les autorités publiques, mais également lorsque des problèmes détectés sont passés sous silence avant d'être rendus public lorsque que le nombre de victimes devient intolérable, la confiance de la population envers l'ordre public s'est effritée. Dans ce cas propre où l'on passe ces problèmes sous silence, ce n'est qu'au moment de la crise que l'on note une réelle remise en cause, hors crise, seuls quelques militants le dénoncent, sans remous particulier.

De nos jours, les crises résultent en grande majorité de la mise en cause publique des autorités de santé et de leurs experts, de par leur manque de moyen (plutôt dans les pays en développement) et leurs pratiques inacceptables ou immorales. Les médias de toutes sortes, en très grand développement depuis quelques années, dans notre société hyper-connectée, contribuent à la diffusion des informations : télévision, radio, sites internet d'informations et de plus en plus via les réseaux sociaux avec une information qui circule extrêmement vite sans être toujours vérifiée pouvant mener à de la désinformation, aussi appelée « fake news » qui peut conduire à des incompréhensions et à une mauvaise information de la population. Ces informations fausses sont un réel problème dans la communication actuelle, car il faut alors prouver que ce qui a été communiqué est faux afin de retrouver la confiance de la population. Cette façon de dénoncer les experts et leurs processus utilisés apparaît comme un moyen de faire connaître le problème afin d'obtenir une réponse des autorités de santé et de changer la prise en charge. Le débat s'oriente alors plus particulièrement sur les raisons de la non dénonciation des experts (indépendance des scientifiques, objectivité, conflits d'intérêt) et sur les lumières apportées par les contre-expertises.

L'expertise est donc au cœur des enjeux d'une crise sanitaire. De ce qu'il en résulte, elle peut alors modifier l'ampleur et l'intensité d'une crise, mais également plus largement ouvrir sur des problèmes sociétaux (mode de fonctionnement de la société, relations entre science et économie ...). Les problèmes de conflits d'intérêts, d'ordre moral et éthique sont des questions propices aux dénonciations publiques et aux généralités.

Une crise peut être également causée par des désaccords ou ruptures de compromis entre les acteurs intervenant dans un domaine particulier. Si les liens entre eux sont suffisamment solides, la crise sera gérée de façon discrète, sans débordement médiatique. Cette partie-là n'est alors pas développée dans l'espace public, qui n'en aura peut-être jamais connaissance. Au contraire, si la rupture est profonde, c'est à ce moment-là qu'elle paraîtra dans les médias et que la population en sera informée (parfois avec un temps de retard pouvant être conséquent, de par des négociations entre les acteurs).

Enfin, provoquer une crise peut être une ressource, une opportunité, pour certaines personnes de la société civile, afin de se faire entendre, ou de certaines institutions dans le but de renforcer leur position.

Ainsi, le lien entre crise et expertise varie selon la perspective voulue de la crise :

- Gestionnaire : démontrer les insuffisances de l'évaluation ou des circuits de décisions,
- Politique : insister sur les scandales,
- Sociologique : analyser la crise comme résultant de formes d'actions collectives (acteurs la provoquant, la suscitant).

Une crise sanitaire peut avoir des origines diverses et multiples, apporte des difficultés aux autorités, mais peut aussi servir les acteurs de la santé publique. (Henry et al. 2015)

Concernant le médicament, une crise se développe plus facilement sur des produits « sensibles » : utilisés hors-AMM, ayant une marge thérapeutique étroite, une forte concurrence, une indication chez des personnes dites « sensibles » (enfants, femmes enceintes) et lors de leur lancement. Elle naît lorsqu'il y a des victimes de décès, malformations, séquelles, des répercussions héréditaires, et particulièrement lorsque des femmes enceintes et enfants sont touchés. Elle est favorisée par un emballement médiatique important : en fonction de la nature (prise de position par une personnalité publique) et du nombre de patients victimes, de la nature de la pathologie, de la notoriété et de l'importance de l'utilisation du produit. Les périodes de vacances, et notamment celles d'été, sont également plus propices au développement de la crise, le flux d'informations étant généralement plus faible concernant d'autres sujets, un vide d'information doit être forcément comblé, notamment avec le développement fulgurant depuis plusieurs années des chaînes d'informations en continu et les réseaux sociaux.

Enfin, la gestion par l'industrie pharmaceutique dont le médicament est au cœur de la crise est également extrêmement importante pour limiter le débordement. Une anticipation et une préparation insuffisantes, une importance du problème sous-estimée, un mauvais système d'alerte et de veille sanitaire, ainsi qu'une mauvaise communication renforcent les réactions en chaîne amenant vers le développement de la crise sanitaire.

Une crise sanitaire peut donc avoir plusieurs causes et amener à une sortie de crise toute différente en fonction de la façon dont elle est traitée et abordée. Nous allons exposer comment le débordement médiatique concernant le changement de formule du Lévothyrox® a eu lieu.

3.2. Application au Lévothyrox®

Le changement de formulation du Lévothyrox® a eu lieu en mars 2017. Entre mars et juin de cette même année, très peu de déclarations d'effets indésirables ont été signalées à l'ensemble des CRPV. Ce n'est qu'à partir du début de l'été 2017, qu'une vague de déclarations d'effets indésirables de patients utilisant la nouvelle formule a lieu et que son ampleur dans les médias a explosé. Nous allons aborder ce qui a pu déclencher cet engouement médiatique.

Tout d'abord, le Lévothyrox® est un médicament utilisé par énormément de patients en France (environ 3 millions de personnes) et est considéré comme un médicament à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire qu'un petit déséquilibre peut entraîner des effets secondaires. (Site internet n°81) De plus, comme vu précédemment, la thyroïde exerce un contrôle sur beaucoup de fonctions de l'organisme (régulation de la température corporelle, du cœur, du système nerveux, du tube digestif, de l'appareil génital, de la peau...). Le Lévothyrox® est donc un médicament que l'on peut qualifier de « sensible », de par sa nature et du nombre de personnes traitées. (Site internet n°82)

Ensuite, si l'on reste dans le développement probable d'une crise, énoncé dans la partie précédente, le changement de formulation a entraîné de nombreuses plaintes d'effets secondaires (près de 9000 déclarations au laboratoire et aux CRPV) et une personnalité publique, connue de la population (Anny Duperey, actrice), ainsi que des associations de patients, n'ont pas hésité à faire entendre leur voix et tout particulièrement leur mécontentement, voire révolte dans les médias. De plus, à cela s'ajoute le fait que nous sommes au début de l'été, où les informations dans les médias sont moins denses et où un besoin d'informations à diffuser se fait ressentir.

Tous les critères propices à développer une crise sanitaire et tout particulièrement son envolée médiatique sont donc réunis. (Site internet n°82)

Enfin, d'un point de vue de la communication, aucune indication sur la boîte n'est notée pour indiquer un changement de formule (seule la couleur des papillons a changé et très légèrement le graphisme de la boîte). En effet, il est communément admis que lors de la délivrance de médicaments en officine, les patients ne retiennent que très peu de choses, sachant cela, un rappel de l'information sur les boîtes aurait pu être judicieux. La communication avec les personnels médicaux n'a pas été décrite comme très compréhensible

par tout le monde et des cafouillages ont eu lieu. La lettre d'information aux professionnels de santé envoyée début mars 2017 par le laboratoire Merck, avec l'accord de l'ANSM, a été jugée plutôt succincte et peu riche en informations. Le manque de clarté quant au suivi à tenir chez les patients lors du changement de formule a pour la majorité des cas été jugé préjudiciable par les professionnels de santé (nous verrons plus en détail le vécu des pharmaciens d'officine de Seine Maritime et de l'Eure dans l'étude en 3^{ème} partie).

Toutes ces conditions réunies ont fait de ce changement de formulation, qui devait « simplement » améliorer la stabilité du produit (Site internet n°20), une énorme affaire médiatique. Le sujet s'est retrouvé à plusieurs reprises à la une de journaux et émissions télévisées (comme le reportage fait en 2018 sur France 5 ayant pour titre : « Enquête de santé : Thyroïde, peut-on faire confiance aux traitements ? »), parfois avec des termes accrocheurs comme le « scandale du Lévothyrox® ».

Le mécanisme de la crise sanitaire est alors lancé et difficilement contrôlable, comme nous allons le voir dans la partie suivante.

Nous avons ainsi décrit les propriétés du Lévothyrox®, les modalités de son changement de formulation et le développement de la crise sanitaire qui en a suivi. Nous allons donc pouvoir aborder la façon dont elle a été gérée en France, en prenant appui sur des témoignages de pharmaciens d'officine en Seine Maritime et dans l'Eure.

Partie III : La gestion de la crise en France

Après avoir vu les différents acteurs pouvant intervenir lors d'une crise sanitaire et le fait qu'elle se développe par une réaction en chaîne, nous allons analyser la gestion d'une crise en France et l'impact que peuvent avoir les médias, en prenant toujours exemple sur le cas du Lévothyrox®. Ensuite, nous développerons l'étude menée sur le changement de formulation du Lévothyrox® auprès des pharmaciens d'officine en Seine Maritime et dans l'Eure, et nous exposerons leur vécu.

1. Gestion par les autorités compétentes

Nous avons décrypté en amont les instances qui entrent en compte dans le traitement des crises sanitaires en France. L'ANSM gère donc au niveau national l'ensemble du système de pharmacovigilance qui est décentralisé au niveau régional, afin d'être le plus possible réactif pour faire remonter les informations, mais également d'être au plus près de la population afin de conduire la politique nationale de gestion de crise. Nous allons ainsi pouvoir retracer comment les autorités de santé ont géré cette crise.

Suite au changement de formulation du Lévothyrox® en mars 2017, l'ANSM a lancé une enquête nationale de pharmacovigilance afin d'analyser les effets indésirables rapportés dès la mise sur le marché de cette nouvelle formule. Au vu de l'ampleur des déclarations d'effets indésirables, cette enquête a été approfondie et s'est déroulée en trois temps. L'ensemble des déclarations a été transmis au CRPV de Rennes, centre de référence pour les résultats concernant le Lévothyrox® nouvelle formule et aux CRPV de Toulouse et Lyon pour les nouvelles spécialités contenant de la lévothyroxine.

- *Enquête de pharmacovigilance*

Les premiers résultats sont basés sur deux enquêtes, en deux temps, fondées sur une étude globale de toutes les déclarations et une étude plus poussée avec les déclarations enregistrées dans les CRPV comportant les dosages de TSH. Ces résultats, reposant sur les déclarations d'effets indésirables communiquées au laboratoire (plus de 14000) et aux CRPV (plus de 12000), ont été exposés par les comités techniques de pharmacovigilance le 10/10/17 (1^{er} rapport) et le 30/01/18 (2^{ème} rapport) à l'ANSM. Ce nombre de déclarations est exceptionnel,

mais il ne résulte de ces enquêtes aucun nouvel effet indésirable, que ce soit en termes de qualité (fatigue, palpitations, céphalées, troubles digestifs ...) ou de gravité (décès, suicides ...), seulement une très forte augmentation de leur fréquence. Sur ces plus de 26000 déclarations, seulement 1745 étaient renseignées avec des dosages de TSH avant et après le changement de formulation. Cela a permis de mettre en évidence des hypothyroïdies (23%) et des hyperthyroïdies (10%), avec des dosages de TSH en dehors des normes. Cette variation, sur un faible nombre de patients particulièrement sensibles à de très faibles variations de dose de lévothyroxine, était attendue et avait motivée le lancement de cette étude. Cette information était précisée aux professionnels de santé en mars 2017 via une lettre du laboratoire, en accord avec l'ANSM. Il est cependant nécessaire de noter que 67% des déclarations d'effets indésirables concernaient des patients avec des valeurs de TSH dans les normes. (Sites internet n°82 et 83)

Les résultats d'une 3^{ème} analyse ont été présentés le 6/07/18 par les comités techniques de pharmacovigilance devant l'ANSM et les membres du comité de suivi des médicaments à base de lévothyroxine (professionnels de santé et associations de patients). Cette analyse a été également basée sur les déclarations effectuées auprès du laboratoire (2760) et des CRPV (14101). Selon le principe des deux rapports précédents, une analyse globale et une autre plus poussée, cette fois sur des cas graves, ou survenant lors d'une grossesse, chez des enfants, ou lors de l'apparition d'idées suicidaires ont été réalisées. Les résultats obtenus sont semblables à ceux des deux premiers rapports. Il est à noter une forte diminution du nombre de signalements à partir d'octobre 2017, qui peut être due à la mise sur le marché d'alternatives au Lévothyrox® nouvelle formule, ou à un équilibre atteint en hormones thyroïdiennes. Il est bien visible que le pic des premiers symptômes a lieu entre juin et juillet 2017, renforçant l'hypothèse que ces effets se manifestent rapidement après le changement de formulation, puis s'équilibre avec un ajustement du dosage. Concernant l'étude approfondie sur les cas particuliers cités, aucun élément nouveau ne ressort. (Site internet n°84)

Afin de répondre aux attentes de la population réclamant un retour de l'ancienne formule, souffrant d'effets indésirables et dans le but d'améliorer leur prise en charge, de nouvelles spécialités à base de lévothyroxine ont été mise sur le marché (présentées dans le tableau 1 ci-dessous) : Euthyrox® (correspondant à l'ancienne formule, importé d'Allemagne par le laboratoire Merck puis de Russie), L-Thyroxin Henning® et Thyrofix®. Deux alternatives étaient déjà présentes sur le marché : L-Thyroxine Serb® et Euthyral®.

Tableau 1 Médicaments disponibles en France à base de lévothyroxine en Août 2020 (D'après ANSM. Médicaments à base de lévothyroxine disponibles en France [En ligne]. [Cité le 6/12/20]. Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/content/download/177477/2320187/version/2/file/20200811_liste_medicaments_levothyrox_v3.pdf)

NOM DE LA SPÉCIALITÉ, LABORATOIRE	REMBOURSEMENT	COMPOSITION	DOSAGES ET PRÉSENTATIONS DISPONIBLES	DATE DE MISE À DISPOSITION
Lévothyrox comprimé sécable Merck	Remboursable	Mannitol, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, acide citrique anhydre <i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i>	25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg Boîtes de 30 et 90 comprimés	Depuis mars 2017 pour les dosages 25, 50, 75, 100, 125 150, 175, 200 µg Depuis mai 2019 pour les dosages 88, 112 et 137 µg
L-Thyroxin Henning comprimé sécable Sanofi	Remboursable	Amidon de maïs prégélatinisé, amidon de maïs, cellulose microcristalline, carbonate de sodium anhydre, thiosulphate disodique, silice colloïdale, huile de ricin hydrogénée <i>Principe actif d'origine européenne et excipients d'origine américaine</i>	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg Boîtes de 30 et 100 comprimés	Depuis mi-octobre 2017
Thyrofix comprimé non sécable Uni-Pharma	Remboursable	Cellulose en poudre, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium Générique de Lévothyrox <i>Principe actif d'origine européenne et excipients d'origine européenne et brésilienne</i>	25, 50, 75, 100 µg Mise à disposition à venir : 13, 62, 88, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg Boîtes de 30 et 100 comprimés	25, 50, 75, 100 µg : depuis décembre 2017 Mises à disposition des autres dosages programmées par le laboratoire courant juin 2020
Tcaps capsule molle non sécable Genévrier	Non remboursable	Gélatine, glycérol, eau purifiée <i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i>	13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg Boîtes de 30 capsules	Depuis mi-avril 2018
TSoludose Solution buvable en récipient unidose Genévrier	Non remboursable	Glycérol <i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i>	13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg/dose Boîtes de 30 récipients unidoses	Depuis septembre 2019
L-Thyroxine Serb 150 µg/ml Solution buvable en gouttes Serb	Remboursable	Alcool éthylique, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, propylène glycol <i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i>	150 µg/mL (soit 5 µg/goutte) Flacons de 15 mL (450 gouttes) <i>Doit être conservé au réfrigérateur</i>	Depuis 2008
Euthyrox Comprimé sécable Merck <i>Renouvellement des ordonnances uniquement : aucune initiation de traitement Disponibilité temporaire</i>	Remboursable	Croscarmellose sodique, gélatine, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs <i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i>	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg Boîtes de 100 comprimés	Mise à disposition temporaire et en quantité limitée depuis le 2 octobre 2017

L'enquête de pharmacovigilance a donc été étendue à ces nouvelles spécialités citées ci-dessus, selon la même méthodologie qu'avec le Lévothyrox® nouvelle formule. Les effets indésirables sont les mêmes qu'avec la nouvelle formule. Une difficulté supplémentaire est à ajouter : le changement de princeps pendant le traitement, souvent sans précision dans les dates. Aucun signal particulier n'a pu être mis en évidence. (Site internet n°85)

En conclusion de ces trois enquêtes menées sur la base des déclarations de pharmacovigilance sur le Lévothyrox® nouvelle formule, le profil des patients à risque n'est pas identifiable, malgré un nombre important de notifications. Le type d'effets indésirables avec le Lévothyrox® nouvelle formule est semblable à celui de l'ancienne formulation, avec une fréquence nettement plus élevée, mais aucune hypothèse ne peut être proposée quant à la survenue de ces effets indésirables. Enfin, l'analyse concernant les autres spécialités à

base de lévothyroxine ne met pas en évidence de signal particulier. Suite à la 3^{ème} enquête, ne donnant pas plus de résultats que les deux précédentes, malgré un fort taux de déclaration, le Lévothyrox® nouvelle formule et les autres spécialités sur le marché ne feront plus l'objet d'une nouvelle enquête mais seront surveillés dans le cadre de la pharmacovigilance (détection automatisé de signal, analyse des cas marquants et présentation régulière en comité technique). (Sites internet n° 82, 83, 84, 85)

Dans le cadre de la surveillance des molécules contenant de la lévothyroxine, un nouveau rapport a été présenté le 28/01/20, concernant les cas graves. Il confirme la forte diminution d'effets indésirables graves pour toutes les spécialités et particulièrement le Lévothyrox® nouvelle formule, alors qu'il n'y a pas de baisse corrélée de la dispensation du Lévothyrox® nouvelle formule. Les effets indésirables déclarés sont toujours du même ordre, et aucun signal particulier n'est mis en évidence. Le suivi particulier est donc stoppé et se limite à l'analyse des cas marquants. (Site internet n°86)

En parallèle à cette enquête de pharmacovigilance, une étude de pharmaco-épidémiologie a également été lancée dès octobre 2017.

- *Enquête de pharmaco-épidémiologie*

Cette enquête de pharmaco-épidémiologie est composée de deux volets et est réalisée sur la base des données de l'Assurance Maladie.

En mai 2018, le premier volet de cette enquête a été présenté à l'ANSM. Son objectif était de décrire les caractéristiques et l'état de santé des patients passés de l'ancienne à la nouvelle formule entre mars et juin 2017, afin d'objectiver et quantifier un éventuel risque pour la santé. On a pu ainsi exposer que la population traitée par Lévothyrox® est composée à 85% de femmes et dont la moyenne d'âge est de 61 ans. Le passage à la nouvelle formule s'est majoritairement passé au mois de mai (de par l'écoulement des stocks en Lévothyrox® ancienne formule dans les pharmacies d'officine et chez leurs grossistes les approvisionnant). Lors de ce passage à la nouvelle formule, une modification notable des dosages prescrits n'a pas été observée. Malgré cela, il a été mis en évidence une augmentation de la fréquence des dosages de la TSH, environ 4 mois après le passage à la nouvelle formule (dans le respect du communiqué concernant la prise en charge du changement de formule, adressé aux médecins) entre mai et juin 2017.

En décembre 2018, le deuxième volet a été présenté à l'ANSM. L'objectif était alors d'évaluer l'impact du passage à la nouvelle formule sur la santé des patients. Aucune augmentation de soucis de santé graves (hospitalisation, décès, arrêt de travail d'au moins 7 jours) n'a été mise en évidence. Cependant, une augmentation des consultations (2%) chez les médecins traitant et endocrinologues a été mesurée chez les patients utilisant la nouvelle formule, notamment entre août et octobre 2017 (soit bien environ 4 mois après le changement vers la nouvelle formule). Cette augmentation était prévue, de par les effets indésirables décrits et la très forte probabilité d'un ajustement de dosage nécessaire suite à la modification de la formulation d'un médicament à marge thérapeutique étroite. Enfin, une légère augmentation des renouvellements de traitements chroniques par psychotropes, antihypertenseurs et hypolipémiants a été mesurée dans les mois suivant la mise sur le marché de la nouvelle formule de Lévothyrox®, pouvant résulter d'un déséquilibre de la fonction thyroïdienne. Aucun argument en faveur d'une toxicité de la nouvelle formule du Lévothyrox® ne ressort de l'enquête. Il apparaît plutôt, pour certains patients lors de ce changement, des difficultés concernant le manque d'informations claires et précises, retranscrit lors des déclarations au système de pharmacovigilance ou dans des prises de parole publiques. (Site internet n°81)

Suite à cette explosion des déclarations d'effets indésirables, l'offre thérapeutique a été élargie à partir d'octobre 2017, afin de répondre aux attentes des patients, qui pour certains se sentaient pris « en otage » du fait du monopole du laboratoire Merck sur les comprimés à base de lévothyroxine.

- *Elargissement de l'offre thérapeutique*

Le tableau 1, présenté précédemment, expose les différentes thérapeutiques qui ont été mises sur le marché à partir d'octobre 2017. Des fiches sont disponibles, à destination des patients et des professionnels de santé, sur le site de l'ANSM et via les syndicats pour les professionnels de santé, afin d'expliquer les différentes thérapeutiques disponibles.

A partir de mai 2019, le laboratoire Merck a ajouté des dosages à la nouvelle formule du Lévothyrox® : 88, 112 et 137 µg, afin de répondre à des ajustements de dosages plus aisés pour les patients, qui s'ajoutent aux dosages classiques déjà disponibles : 25, 50, 75, 100,

125, 150, 175 et 200 µg (les comprimés sont sécables, mais couper en deux un comprimé peut être complexe surtout chez les personnes âgées ou malvoyantes).

A partir de mi-octobre 2017, le laboratoire Sanofi a sorti la L-Thyroxin Henning avec les dosages classiques du Lévothyrox®.

Le laboratoire Uni-Pharma a sorti à partir de décembre 2017 le Thyrofix®, beaucoup moins prescrit que le princeps de Sanofi.

Le laboratoire Génévrier a sorti deux princeps non remboursables : Tcaps® en capsule à partir d'avril 2018 et Tsoludose® en solution buvable depuis septembre 2019. Les deux sont également très peu prescrits.

La L-thyroxine Serb en gouttes était déjà sur le marché depuis 2008, réservée plutôt pour les enfants ou les adultes ayant des problèmes de déglutition.

Depuis le 2 octobre 2017, le laboratoire Merck a mis à disposition de façon temporaire la spécialité Euthyrox® (ancienne formule du Lévothyrox®, importée d'Allemagne puis de Russie) qui devait être retirée du marché français en septembre 2020. Cependant, face à la crise sanitaire liée à l'épidémie de la COVID-19, l'ANSM a demandé au laboratoire Merck de prolonger cette mise à disposition au-delà de la date prévue, afin d'amorcer le changement de traitement vers une alternative de façon plus sereine, et éviter une nouvelle envolée des déclarations d'effets indésirables. Ainsi la distribution d'Euthyrox® se poursuit en 2021 pour les traitements en cours (pas d'initiation). (Site internet n°87) Une fiche pratique destinée aux patients et aux professionnels de santé, particulièrement détaillée, est disponible sur le site de l'ANSM, afin d'amorcer l'arrêt de distribution de l'Euthyrox® et entamer un changement de thérapeutique en douceur. Des organigrammes de décision dans le choix du changement de thérapeutique et d'ajustement de dosage sont disponibles pour les professionnels de santé. Des fiches de suivis pour les dosages de TSH et T4 pour les patients sont également mises à disposition. Ce changement de thérapeutique est donc beaucoup plus encadré formellement. (Site internet n°88)

Parallèlement à ces différentes actions, l'ANSM a demandé de mener des études de qualité de la nouvelle formule.

- *Etudes de la qualité de la nouvelle formule*

En septembre 2017, une première analyse avait pour but de vérifier la conformité de la teneur en principe actif et en excipients, ainsi que l'uniformité des teneurs entre les différents comprimés et de la bonne conservation du principe actif. Cette analyse a donc confirmé la bonne qualité du Lévothyrox® nouvelle formule. (Site internet n°32)

En janvier 2018, une deuxième analyse est demandée par l'ANSM afin de rechercher d'éventuelles impuretés. Elle a démontré la présence de traces de métaux dans les différentes spécialités contenant de la lévothyroxine, y compris l'Euthyrox® (Lévothyrox® ancienne formule), mais ne présentant aucun risque pour la santé (teneur inférieure aux normes de sécurité). (Site internet n°89)

En février 2018, une troisième analyse confirme l'absence de buthylhydroxytoluène (antioxydant couramment utilisé dans des produits d'alimentations humaine et animale, cosmétiques, médicaments ...) dans la nouvelle formule et l'Euthyrox®, conformément aux formules décrites dans les dossiers d'AMM. (Site internet n°90)

Enfin, en juillet 2018, une quatrième analyse a confirmé la conformité du principe actif : les quantités de lévothyroxine sont comparables entre l'ancienne et la nouvelle formule. Des traces de dextrothyroxine (énantiomère de la lévothyroxine, retirée du marché pour ses effets indésirables) sont retrouvées dans les deux formules, mais dans le respect des normes. (Site internet n°91)

Des études de stabilité, de biodisponibilité et de proportionnalité ont été également réalisées avant sa mise sur le marché (décrites dans la première partie). Ces études démontrent la stabilité de la nouvelle formulation, ainsi qu'une biodisponibilité et une proportionnalité du même ordre de grandeur que l'ancienne formule. (Site internet n°87)

L'ANSM a donc lancé plusieurs enquêtes, que ce soit en terme de qualité des médicaments distribués, de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie, afin d'assurer, de manière scientifique et avec preuves, la non toxicité et la bonne qualité de la nouvelle formule du Lévothyrox®. De plus, une diversité des médicaments distribués pour les indications du Lévothyrox® a permis de diminuer le sentiment d'injustice chez les patients, pouvant ainsi changer de princeps, si celui qu'ils prenaient ne convenait pas, après avis médical. Enfin, des rencontres entre la ministre de la Santé Agnès Buzyn et différentes associations de patients (Vivre sans thyroïde, France Asso Santé et l'Association française des malades de

la thyroïde) ont eu lieu afin d'informer sur l'accompagnement thérapeutique lors d'effets indésirables. (D 2017)

Les professionnels de santé sont tenus au courant, au fur et à mesure, des différents résultats et informations importantes à savoir via des alertes de la DGS, de l'ANSM et du laboratoire via leur adresse mail, mais également via les logiciels de travail et le Dossier Pharmaceutique (DP).

Nous pouvons maintenant nous pencher plus en détails sur le volet médiatique et l'impact qu'il a eu sur la gestion de la crise sanitaire.

2. Impact des médias

Les différentes études menées de façon indépendante par différents experts et instituts à la demande de l'ANSM n'ont pas conclu à une toxicité, ni à un problème de qualité de la nouvelle formule du Lévothyrox®. De plus, les effets indésirables sont des effets classiquement retrouvés avec l'ancienne formule en cas de troubles dans l'équilibre des hormones thyroïdiennes. Cependant, on peut se demander pourquoi, et cela malgré les résultats obtenus, un emballement médiatique face à ce changement, initialement prévu afin d'améliorer la stabilité d'un médicament, a pu se développer avec cette ampleur et à une vitesse impressionnante.

Par définition, un journaliste permet la vulgarisation de sujets parfois très techniques et a un rôle de pédagogue, de « promoteur de débat démocratique ou encore [de] greffier objectif de faits observables ». Les médias devraient alors pouvoir relayer des « controverses savantes », des alarmes de citoyens et les constats des autorités en charges du sujet. (Henry et al. 2015) Cependant, parfois un débordement se produit, comme dans le cas du Lévothyrox®. Nous allons en évoquer les différentes pistes possibles.

Si l'on cherche des phénomènes similaires à ce qui s'est passé en France, on peut se tourner vers le changement de formulation du Lévothyrox® en Nouvelle-Zélande qui lui aussi a eu cette ampleur inédite. Afin de comprendre le déclenchement d'une telle crise, une équipe de l'université d'Auckland a mis en évidence six facteurs rentrant en cause : des facteurs externes relevant de la défiance de la population envers les autorités de santé, la présence de leader(s) ou personnalités publiques relayant le problème, une médiatisation importante

(télévision, presse écrite, radio, réseaux sociaux), des facteurs liés à une pathologie chronique et avec une sensibilité aux changements, l'absence d'alternative thérapeutique et le changement d'excipients. De plus, l'équipe de recherche complétait cette mise en évidence par le fait que les patients traités pour une hypothyroïdie sont plus sensibles au stress et aux somatisations. Ces six facteurs sont retrouvés en France : le sentiment de ne pas avoir été mis au courant par les autorités de santé, le message particulièrement médiatique d'Anny Duperey (actrice), une omniprésence dans tous les médias, l'absence au moment du changement de formule d'alternative thérapeutique (la forme goutte étant limitée aux personnes ayant des problèmes de déglutition et aux enfants, Euthyral® est donné en deuxième intention et en absence d'antécédents de cancer de la thyroïde), un changement d'excipients ainsi que le profil des patients traités. (Saladini et al. 2018)

Ajouté à cette médiatisation omniprésente du Lévothyrox®, des endocrinologues de Lille (Jean-Louis Wémeau et Miriam Ladsous) ont rapporté que les effets indésirables observés pouvaient être dus à un effet nocebo (effet nocif constaté par la prise d'un traitement non actif, description d'un effet indésirable lorsque son éventualité a été suggéré au patient), autrement dits des effets psychogènes. (Wémeau et Ladsous 2017) Cet effet nocebo est moins bien connu que l'effet placebo, mais possède un « fort pouvoir contagieux » et la forte médiatisation est donc favorable à la diffusion massive de cet effet. Son effet d'abord individuel se transforme rapidement en effet collectif. Dans le cas du Lévothyrox®, il a pu conduire en partie à l'emballement médiatique que l'on a connu. (Saladini et al. 2018)

Outre le fait de véhiculer très largement les plaintes de patients, d'associations de patients ou encore de personnalités publiques, les médias n'ont pas hésité à utiliser des titres accrocheurs comme le « scandale du Lévothyrox® » et à multiplier les émissions télévisées, affirmant que les patients auraient servis de « cobayes ». Dans ces émissions, peu de médecins ont été sollicités. Quelques écrits de sociétés savantes ont été publiés, mais avec beaucoup moins d'impact, car plutôt confidentiels. De nombreuses généralités sont citées, en mettant en avant les profits de l'industrie pharmaceutique, les liens d'intérêts possibles avec les médecins, le soupçon sur le changement de formulation d'un médicament plutôt bien toléré. (Wémeau et Ladsous 2017) Les règles d'un débat scientifique ne sont pas tenues et les personnes invitées pour donner leur avis n'ont pas forcément les compétences scientifiques pour y répondre. (Henry et al. 2015) La suspicion des futurs profits du laboratoire Merck a été invoquée à plusieurs reprises. Même si le changement de formule imposé lui coûte environ 32 millions d'euros, le Lévothyrox® devenant aux normes du

marché international, de nouveaux marchés pourront être conquis par le laboratoire. (Wémeau et Ladsous 2017) Avec ce trop-plein d'informations, parfois évoquées de façon floue, les patients ont donc de grandes chances de se perdre, évoluant vers un climat de tensions et de suspicions.

A cela, on peut ajouter la façon de cloisonner l'information, notamment dans la presse écrite, où les rubriques sont clairement identifiées sur le papier. Il est peut être difficile de ranger dans une catégorie précise une information, notamment portant sur des crises sanitaires, car cela touche à plusieurs secteurs : santé ou environnement, mais également judiciaire, faits divers ou encore économie. Les différentes rubriques n'étant pas forcément lues par le même profil de lecteur ou traitées de la même façon selon le type ou la vision du journaliste, elles n'auront pas le même impact et ne seront pas abordées de la même façon.

Enfin, il ne faut pas oublier que les journalistes vont aborder un sujet en fonction de ce qu'ils pensent intéressant pour leur public, et ainsi donner une orientation précise en fonction de leur cible. A cette vision du traitement de l'information, il faut ajouter l'importance des sources, plus ou moins fiables, qui auront plus ou moins de poids pour le public, selon leurs idées reçues et leurs convictions. En effet, dans notre société, nous vivons entourés de chiffres et évaluations en tout genre, soutenus par des arguments scientifiques. Nous sommes donc habitués à écouter des arguments scientifiques. Cependant, les analyses scientifiques peuvent se montrer parfois délicates à comprendre, complexes. Les controverses entre scientifiques eux-mêmes peuvent renforcer cette confusion de la population et instaurer un climat de méfiance généralisé, ne sachant plus qui dit la vérité. (Henry et al. 2015)

Ainsi, de par la nature actuelle de la société, où les polémiques sont courantes et la propagation des informations extrêmement efficace, la population peut s'informer très rapidement, parfois de façon imparfaite. Le rôle des journalistes est d'informer la population et de la faire se questionner sur des sujets qui la touchent de façon plus ou moins proche. Les tensions développées à la suite de la parution d'un sujet dans un média peuvent alors mettre en avant des différences entre scientifiques, mais également des liens entre chercheurs, acteurs économiques et politiques. Cela peut parfois amener à une perte de confiance dans les autorités, les politiques, les professionnels de santé et industries pharmaceutiques. Il devient donc nécessaire de s'adapter à cette nouvelle manière de fonctionner de la population et à anticiper le plus possible afin d'apporter des réponses justes et justifiées et de limiter les

doutes envers les autorités. Cependant l'engouement médiatique envers un sujet est difficilement prévisible, étant donné que l'on ne peut pas établir de norme de proportionnalité entre la gravité d'une menace sanitaire et l'intensité de sa couverture médiatique. En réponse, il ne faut pas tomber dans le piège de rejeter toute la faute aux médias, sous peine de voir le débat se retourner contre soi. Il est plus sage et réfléchi de démontrer que le fonctionnement des médias produits de « puissants effets de biais ». La publication des informations permet de découvrir des problèmes importants pour la société et invite les scientifiques à s'investir dans la diffusion de l'information et coopérer avec les journalistes afin de donner l'information la plus juste et claire possible. (Henry et al. 2015) Cette coopération se voit donc primordiale dans notre société actuelle et est un grand enjeu des années à venir, afin d'éviter les débordements non-contrôlés.

Après avoir développé l'impact médiatique dans la gestion de la crise, nous allons nous intéresser au point de vue du pharmacien d'officine et à sa gestion de la crise face aux patients lors du changement de formule du Lévothyrox®.

3. Etude du changement de formulation du Lévothyrox® en officine en Seine Maritime et dans l'Eure

3.1. Contexte

En mars 2017, une nouvelle formulation du Lévothyrox® est mise sur le marché, remplaçant progressivement l'ancienne formule, après écoulement des stocks de l'ancienne formulation. On peut noter que les deux formulations ont été présentes en même temps sur le marché, notamment en fonction des stocks de chaque officine et de leurs grossistes pharmaceutiques (d'autant plus de risques d'alterner entre les formulations si les patients n'allaient pas dans la même pharmacie régulièrement ou avaient encore des boîtes en stock chez eux).

Lors de mon stage hospitalier de 5^{ème} année en pharmacovigilance, à l'été 2017, le nombre de déclarations de pharmacovigilance concernant le Lévothyrox® a explosé. Une étude de la gestion sur le terrain par les pharmaciens et plus globalement sur la communication à l'officine a été jugée intéressante à mener.

3.2. Objectifs

Les objectifs de cette étude sont d'une part de renseigner par quels moyens les pharmaciens ont appris ce changement de formulation et à quel moment, et d'autre part le déroulé de la gestion de cette crise dans leur officine, en insistant sur la communication.

3.3. Méthodologie

Le questionnaire (annexe 7), pour plus de facilité de diffusion, a été réalisé en format papier et en format numérique via un GoogleForm.

La diffusion du questionnaire a été réalisée en deux temps, du 1^{er} décembre 2017 au 19/01/2018, puis du 4/06/2018 au 21/08/2018, dans les départements de la Seine Maritime et de l'Eure. Cette diffusion a été menée par prospection, mais également grâce à l'aide de M. Vanbergue, de la CERP Rouen (grossiste-répartiteur), le syndicat des pharmaciens de Normandie et les étudiants de ma promotion de 6^{ème} année, qui via leur « travail étudiant » et leur stage officinal, ont transmis le questionnaire aux pharmaciens avec lesquels ils travaillaient, en se limitant aux départements de Seine Maritime et de l'Eure.

La diffusion du questionnaire a été arrêtée quand nous avons réussi à obtenir plus de 100 réponses. Au total, nous avons obtenus 101 réponses, soit une représentation d'environ 7% des pharmaciens.

3.4. Résultats

3.4.1. Connaissances du type d'officine ayant répondu

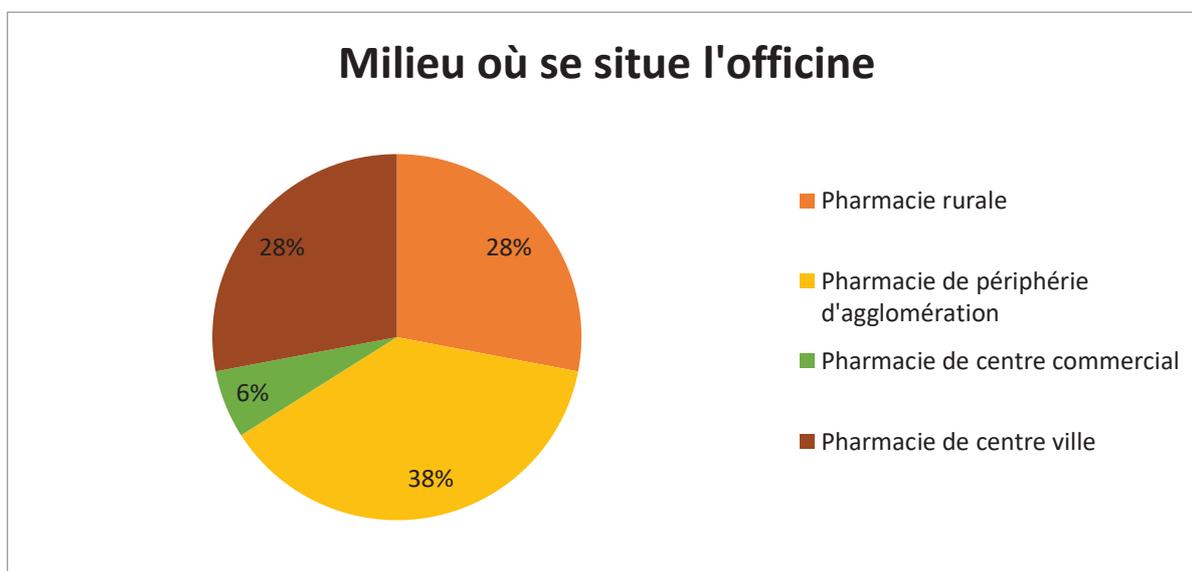


Figure 32 Dans quel milieu se situe votre officine ?

Une majorité des officines ayant répondues se situent en périphérie d'agglomération (38%), ou sont des officines de zones rurales (28%) et de centre-ville (28%). Ce se sont des officines, en général, de taille plutôt moyenne, plus à même de connaître leurs patients que ceux des pharmacies de centre commercial (seulement 6%), qui sont très souvent de grandes pharmacies avec beaucoup de patients de passage.

3.4.2. Connaissance du changement de formulation

- Concernant le changement de la boîte de Lévothyrox® :

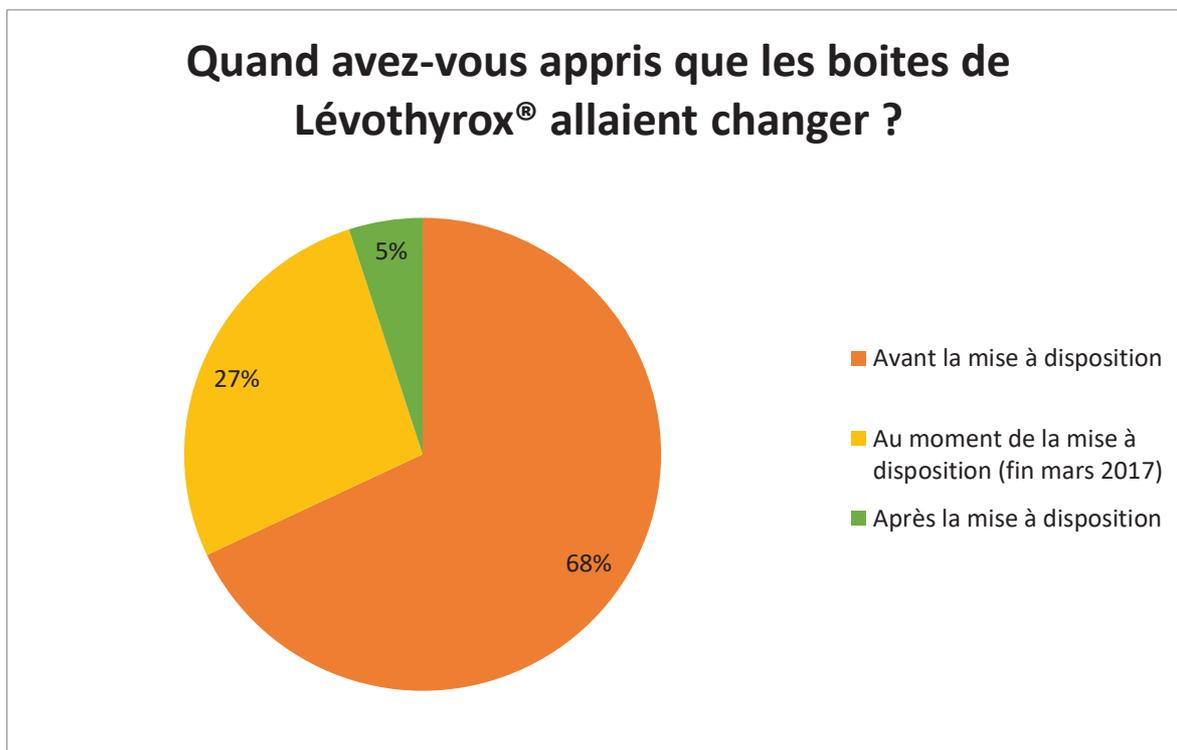


Figure 33 Quand avez-vous appris que les boîtes de Lévothyrox® allaient changer ?

En très grande majorité (68%), les pharmaciens ont été bien informés en amont du changement des boîtes du Lévothyrox®, seulement 5% d'entre eux l'ont appris après la mise à disposition de ces nouvelles boîtes, soit seulement 5 réponses. Une réponse parmi les cinq est à décompter, car la pharmacienne était à ce moment-là en congés maternité (ses réponses ne seront pas comptabilisées concernant les informations au moment du changement de formulation pour éviter un biais). On peut donc en conclure que seulement 4% des pharmaciens n'ont pas eu l'information avant la mise à disposition des nouvelles boîtes.

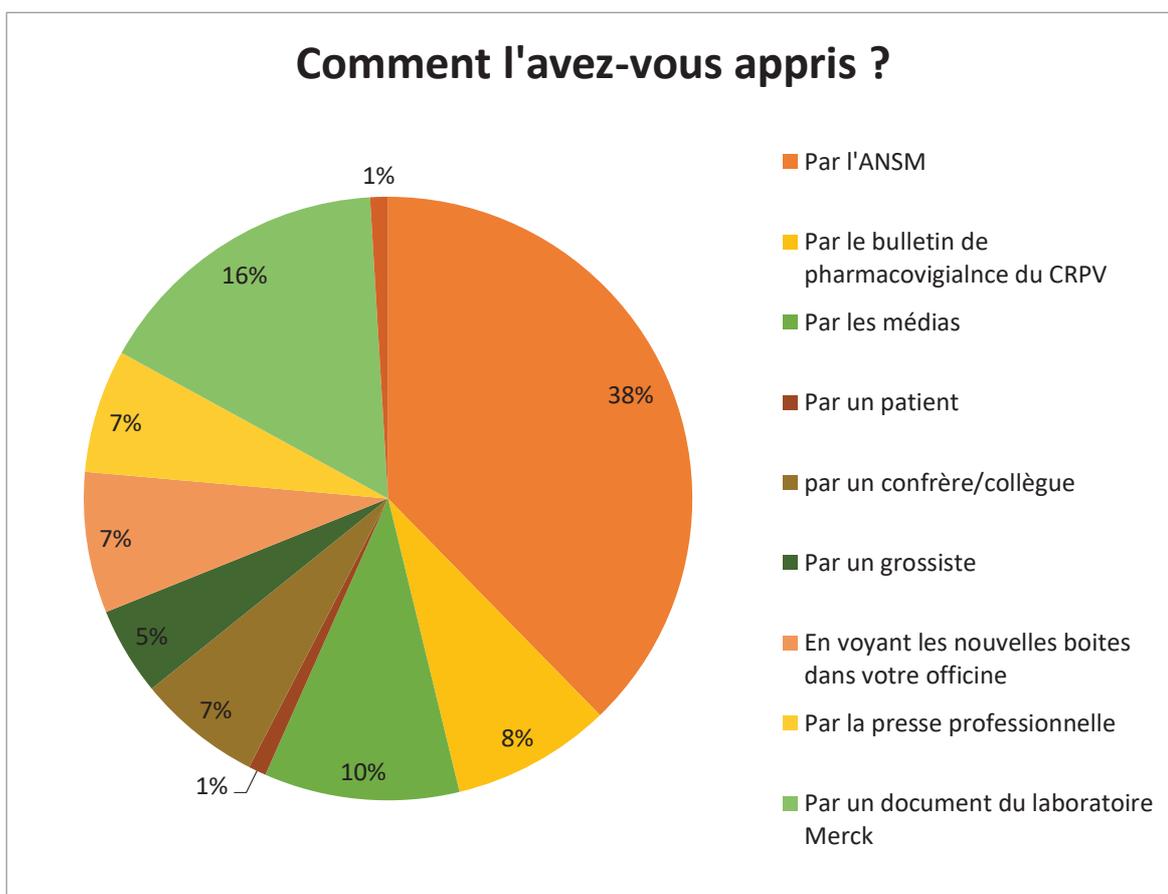


Figure 34 Comment l'avez-vous appris ?

Dans la grande partie des réponses, on peut noter que l'information a été plutôt bien transmise par les différents moyens de communication mis à disposition pour les pharmaciens : notifications par l'ANSM, bulletin de pharmacovigilance, informations par les grossistes et les syndicats de pharmaciens, presse professionnelle, lettres d'information du laboratoire Merck.

Seulement un pharmacien a appris ce changement de boîte par un patient, mais tout de même 7 pharmaciens l'ont découvert en voyant les nouvelles boîtes au moment de la mise à disposition de cette nouvelle formulation. Même si ce chiffre est plutôt faible, il montre qu'une amélioration à ce niveau peut être faite, la compréhension par le pharmacien étant primordiale afin de donner des explications justes aux patients. Cela nous fait prendre conscience que le pharmacien doit être vigilant en permanence et se mettre en alerte face à tout changement, afin de ne laisser passer aucune information potentiellement importante.

Dans la majorité des cas, l'information est bien véhiculée par les réseaux appropriés.

- Concernant le changement de formulation en lui-même et les conséquences sur la santé des patients :

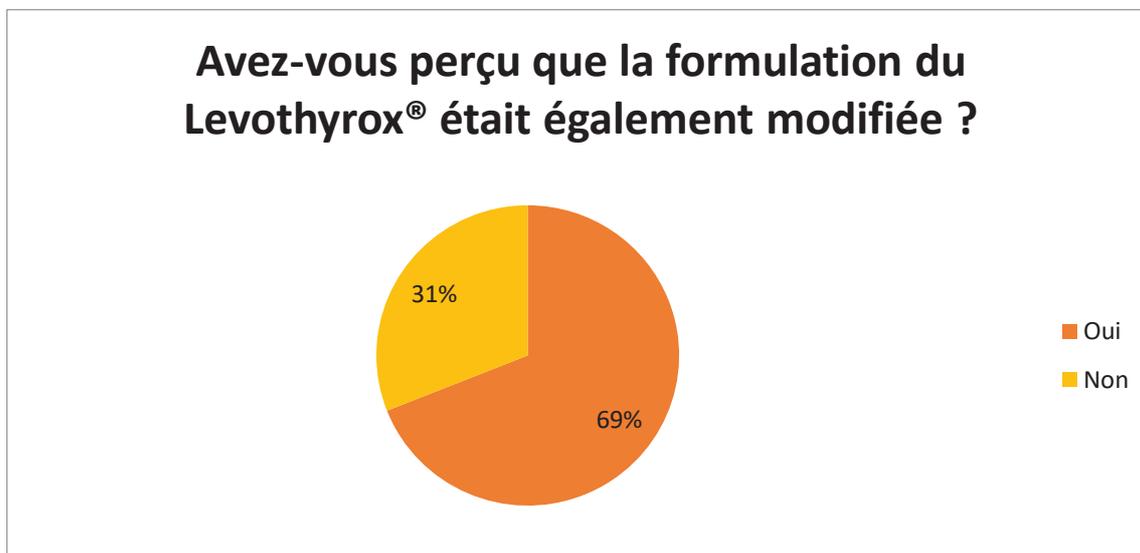


Figure 35 Avez-vous perçu que la formulation du Lévothyrox® était également modifiée ?

69 % des pharmaciens ont notifié le changement de la formulation du Lévothyrox®, au-delà du simple changement de couleur de boîtes. Cela reste encore un chiffre élevé de mauvaise compréhension des informations. En effet, 7% des réponses attestant n'avoir pas compris que la formulation était changée provient de pharmaciens ayant appris le changement de boîte par la lettre même de l'ANSM (disponible en annexe 8), amenant à se poser la question d'une mauvaise lecture, d'une lecture rapide par manque de temps, ou encore d'une explication peu claire. 5% des réponses provient de pharmaciens ayant appris le changement par une lettre du laboratoire, et le reste des réponses provient de pharmaciens ayant eu des informations par des médias, et par les pharmaciens n'ayant découvert le changement qu'à la réception des boîtes.

Ainsi 31 % des pharmaciens, malgré une diffusion de l'information importante et sur des plateformes diverses (mails, lettres écrites, alerte sur le logiciel de travail), n'ont pas compris que la formulation du Lévothyrox® était modifiée. Ce chiffre est important et peut être une piste possible à l'incompréhension de certains patients et à l'ampleur des déclarations d'effets indésirables. Il paraît logique de se demander, comment malgré de nombreuses alertes, ces professionnels ont pu ne pas comprendre ce détail important : des alertes parfois peu explicites, extrêmement nombreuses et perdues dans la masse d'information quotidienne

face au peu de temps que de nombreux pharmaciens peuvent avoir, mais également possible par un manque d'attention des pharmaciens.

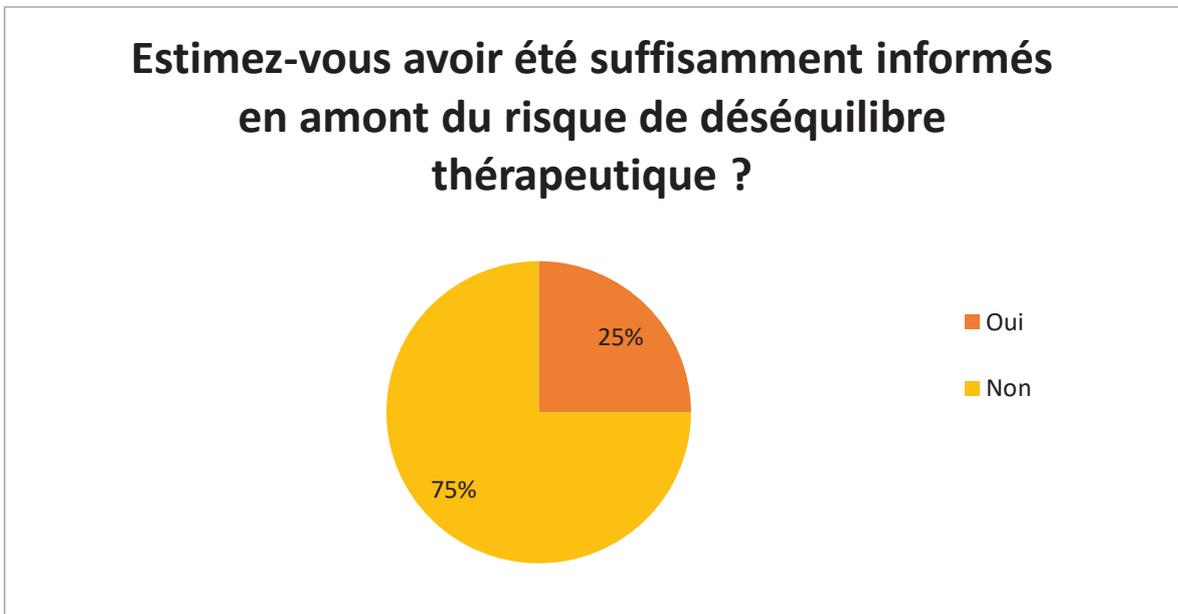


Figure 36 Estimez-vous avoir été suffisamment informés en amont du risque de déséquilibre thérapeutique ?

75 % des pharmaciens estiment ne pas avoir été suffisamment informés en amont du risque de déséquilibre du fonctionnement de la thyroïde des patients.

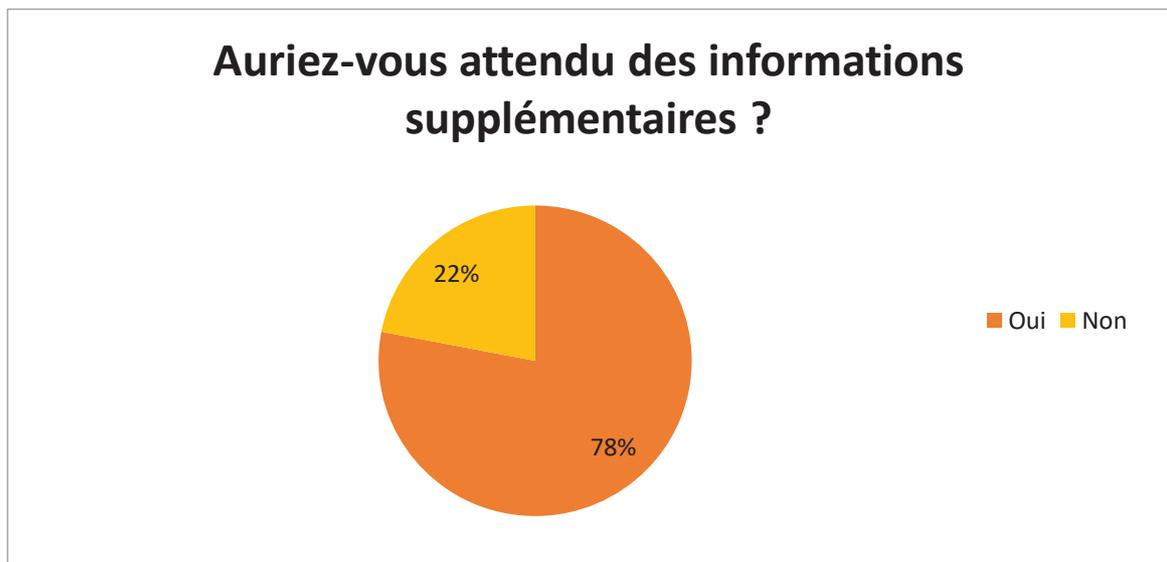


Figure 37 Auriez-vous attendu des informations supplémentaires ?

78 % des pharmaciens interrogés auraient souhaité avoir plus d'informations concernant le changement de formulation, les conséquences sur la santé de leurs patients, mais également sur le discours précis à tenir au comptoir.

Parmi ces réponses, un commentaire frappant est ressorti d'un pharmacien ayant fait la démarche auprès du laboratoire afin d'avoir des informations supplémentaires et ayant eu comme réponse que seulement la couleur des boîtes allait changer ainsi que le code barre du produit. Ce type de réponse n'expliquant pas la réalité des faits aux professionnels de santé est un manquement grave qui peut avoir des conséquences multiples : une mauvaise information rapportée aux patients du professionnel de santé (et à d'autres professionnels également) détenant une information erronée, qui se voit contredit par les médias, conduisant très fréquemment à une perte de confiance envers les professionnels de santé et les institutions. Même si cette réponse est très minoritaire, il semblerait que la préparation de la communication de l'information au niveau du laboratoire n'était pas suffisante.

Certains pharmaciens auraient également attendu plus de détails concernant les effets secondaires et la valeur de l'impact que cela pouvait avoir, ayant appris que ce changement de formulation s'était déroulé sans heurt dans d'autres pays. La lettre d'information du laboratoire Merck (annexe 8) a été transmise sous l'autorité de l'ANSM le 2 mars 2017. En effet elle expose au début du résumé que le Lévothyrox® aura une nouvelle formule mise à disposition à partir de fin mars 2017 afin d'améliorer sa stabilité en supprimant le lactose (pas de mention des excipients le remplaçant), mais concernant le déséquilibre thyroïdien, elle mentionne que les modalités de prise en charge et suivi restent inchangées hormis pour les patients à risque chez qui un suivi spécifique et un contrôle de l'équilibre thérapeutique est recommandé. Enfin il est rappelé que le Lévothyrox® est un médicament à marge thérapeutique étroite. Une montée en flèche des déclarations d'effets indésirables paraît donc peu probable, de par la façon dont est annoncé le changement de la formulation par le laboratoire, ressemblant à un changement de routine ayant peu d'impact. La partie concernant les pharmaciens à proprement parlé dans cette lettre porte exclusivement sur la conduite à suivre pour introduire le changement de formule (après avoir écoulé son stock de l'ancienne formule), ce qui a probablement été redit au pharmacien ayant appelé le laboratoire.

Une attente d'une fiche clairement explicative destinée aux patients était attendue par de nombreux pharmaciens. Une lettre d'informations sous forme de questions/réponses, relativement succinctes mais facilement compréhensible et assimilable, n'a été publiée qu'à partir d'août 2017, sur le site de l'ANSM, après l'explosion des déclarations d'effets indésirables, à disposition des patients et des médecins, mais un peu tardivement pour les explications à l'officine.

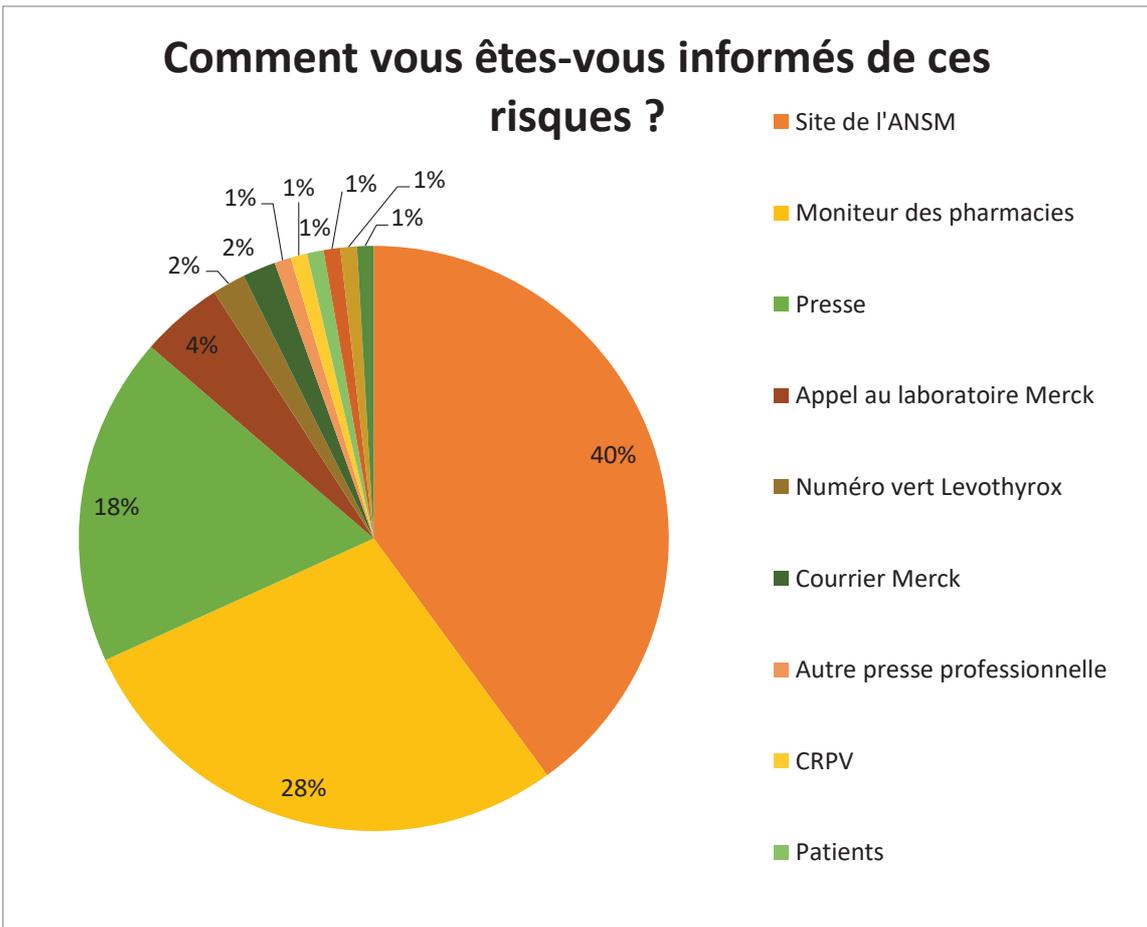


Figure 38 Comment vous êtes-vous informés de ces risques ?

Les pharmaciens se sont majoritairement informés des risques liés au changement de formulation via le site de l'ANSM et le Moniteur des pharmaciens, deux références d'informations sûres.

3.4.3. Concernant les déclarations d'effets indésirables :

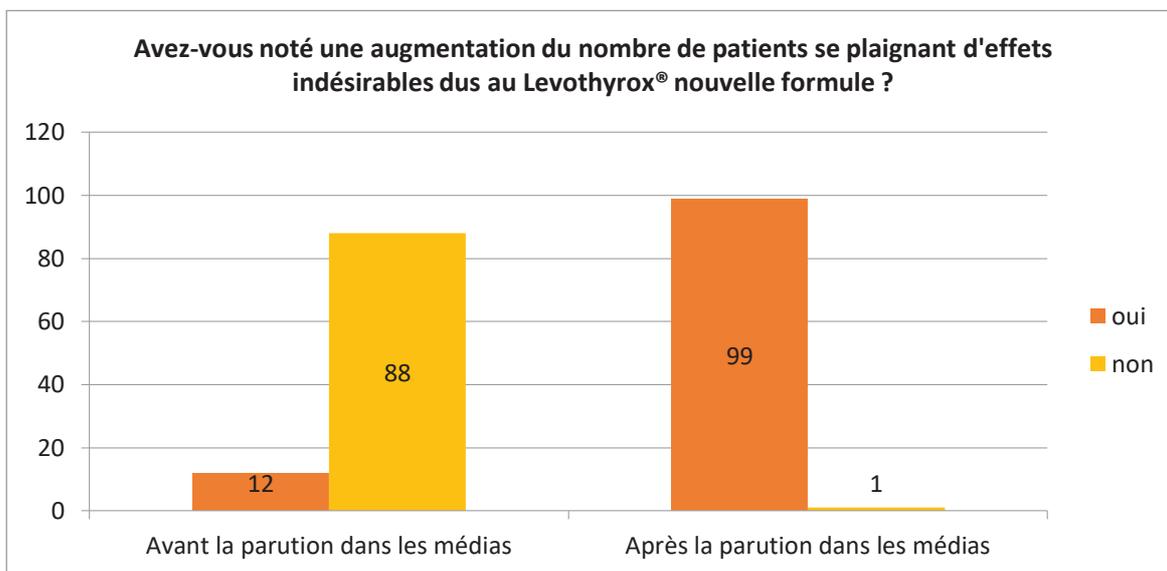


Figure 39 Avez-vous noté une augmentation du nombre de patients se plaignant d'effets indésirables dus au Levothyrox® nouvelle formule ?

Il ressort de façon très flagrante que l'augmentation de patients se plaignant d'effets indésirables dus au Lévothyrox® nouvelle formule est beaucoup plus importante après la parution dans les médias. Un « effet média » est donc fortement probable dans ce pic d'augmentation.

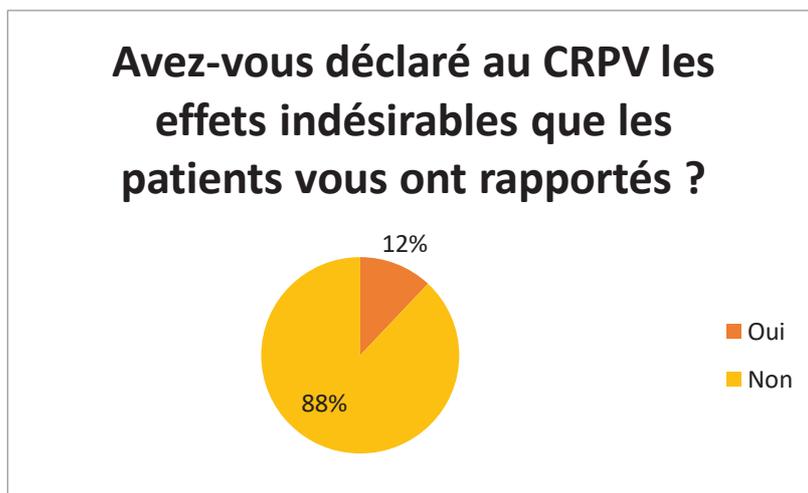


Figure 40 Avez-vous déclaré au CRPV les effets indésirables que les patients vous ont rapportés ?

Relativement peu de pharmaciens (12%) ont déclaré les effets indésirables que leurs patients leurs ont rapportés. On peut se demander la raison de cette très faible quantité de signalement : est-ce parce que la manière de déclarer les effets indésirables n'est pas connue,

ou alors parce que les professionnels de santé pensent que c'est une manipulation longue et conseillent à leurs patients de le faire par leurs propres moyens, par manque de temps, parce que le fait de signaler des effets indésirables n'est pas un réflexe, par doute sur la véracité des propos, ou simplement en considérant cela comme peu important. Il serait intéressant d'approfondir le sujet, car nous avons vu précédemment que les déclarations de pharmacovigilance permettent de lancer des alertes de façon précoces et sont obligatoires chez les professionnels de santé.

3.4.4. Concernant la communication :

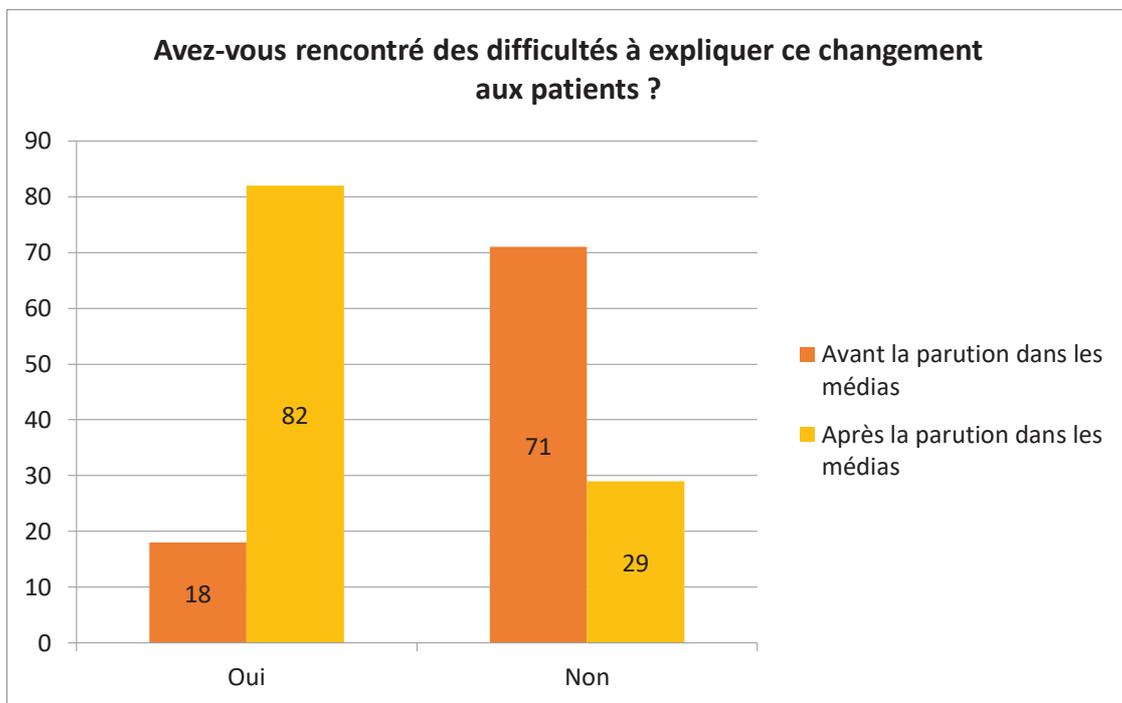


Figure 41 Avez-vous rencontré des difficultés à expliquer ce changement aux patients ?

Suite à la parution dans les médias des effets du changement de formulation du Lévothyrox®, les pharmaciens ont eu de façon très marquée des difficultés à expliquer ce changement aux patients (18% avant à 82% après parution dans les médias).

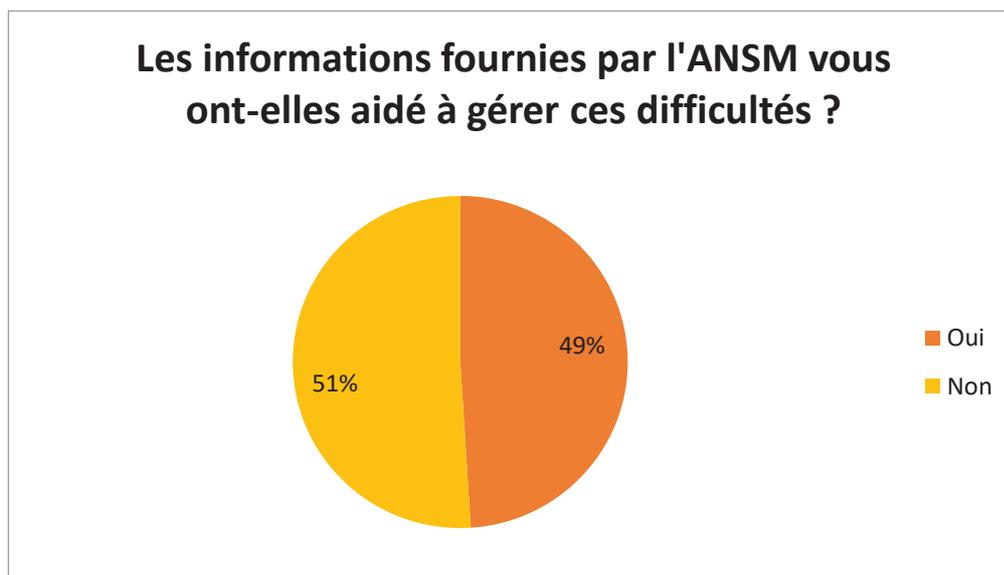


Figure 42 Les informations fournies par l'ANSM vous ont-elles aidé à gérer ces difficultés ?

Concernant les informations fournies par l'ANSM afin de gérer la communication avec les patients, la réponse des pharmaciens est mitigée, avec environ 50 % de satisfaction. En effet, on retrouve de façon détaillée toutes les informations concernant les différentes études de qualité, bioéquivalence entre autres et les communiqués importants sur le site de l'ANSM. Ce site est très complet, mais l'information peut parfois être compliquée à trouver. C'est pourquoi il a été remanié en mars 2021. Les archives de toutes les anciennes études sont toujours disponibles sur le « site archive » (ancien site de l'ANSM).

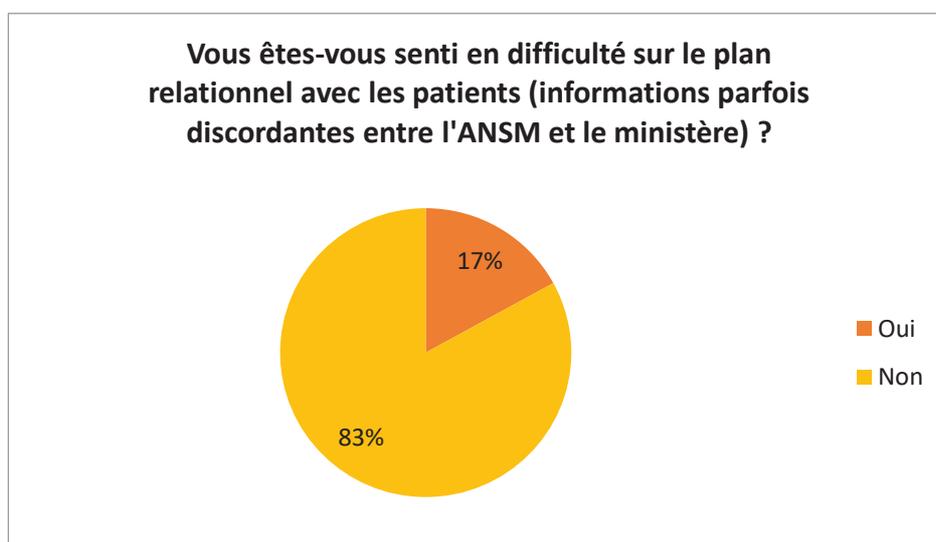


Figure 43 Vous êtes-vous senti en difficulté sur le plan relationnel avec les patients (informations parfois discordantes entre l'ANSM et le ministère) ?

Malgré cette difficulté à expliquer le changement au patient, il est positif de noter que 83% des pharmaciens ne se sont pas senti en difficulté sur le plan relationnel avec leurs patients,

témoignant d'un lien fort de confiance entre les patients et leurs professionnels de santé de proximité. Néanmoins, de nombreux problèmes de communication avec des patients en colère et anxieux ont eu lieu dans les différentes pharmacies, posant parfois d'importants problèmes de gestion du patient et de la fatigue des différents professionnels de santé.

3.4.5. Concernant la logistique :

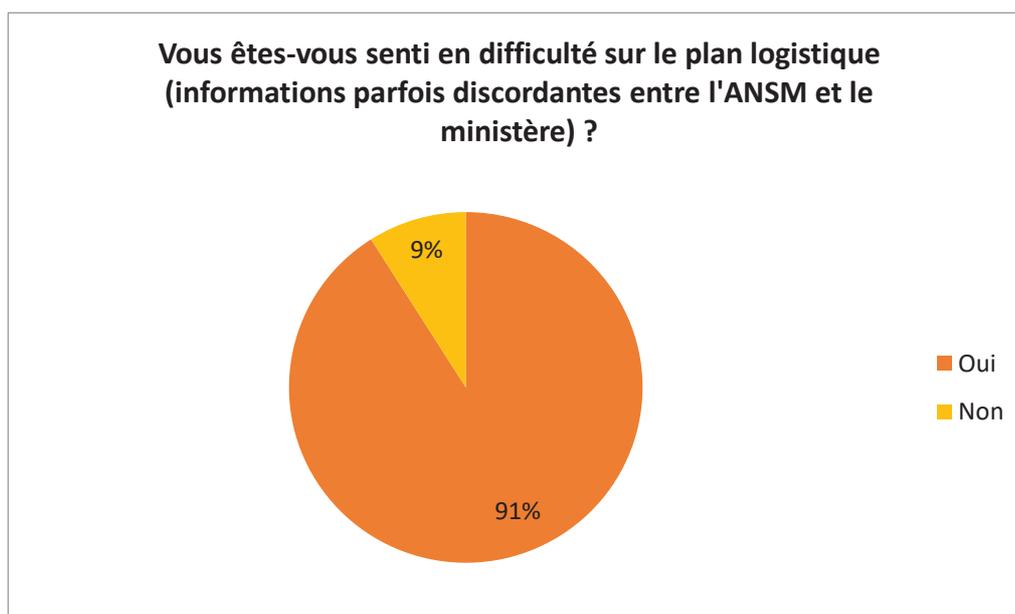


Figure 44 Vous êtes-vous senti en difficulté sur le plan logistique (informations parfois discordantes entre l'ANSM et le ministère) ?

D'un point de vue logistique, en revanche, 91% des pharmaciens interrogés se sont sentis en difficulté, dont nous pouvons voir le détail dans la figure suivante.

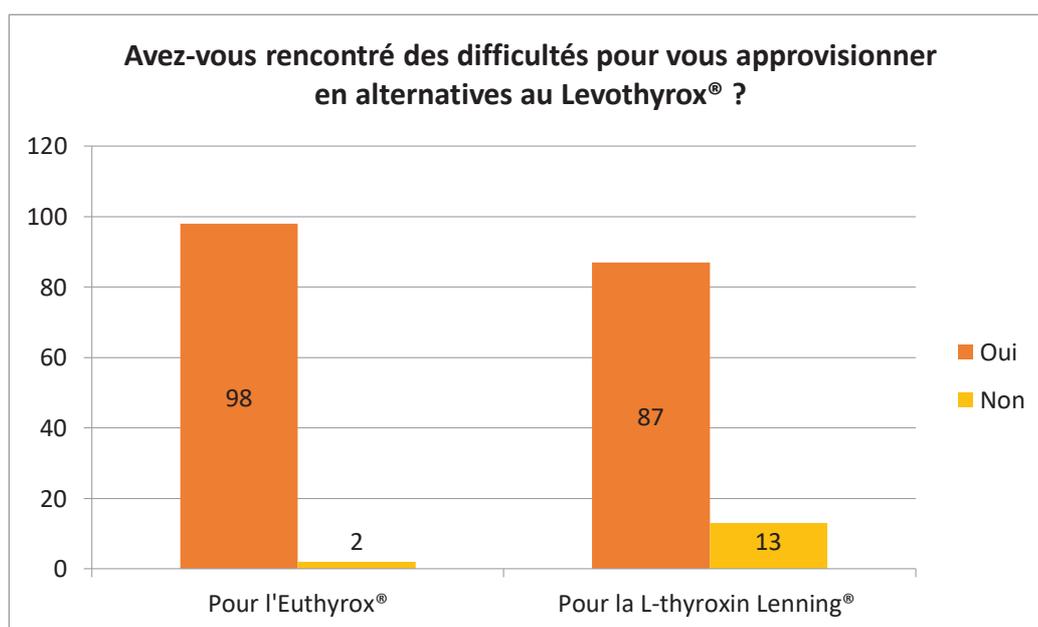


Figure 45 Avez-vous rencontré des difficultés pour vous approvisionner en alternatives au Levothyrox® ?

Ainsi, la quasi-totalité (98%) des pharmaciens ont eu des difficultés à s'approvisionner en Euthyrox® (Lévothyrox® ancienne formule) et de façon un peu plus faible (87%) en L-thyroxin Lenning® (alternative du laboratoire Sanofi, dont la formule est légèrement différente également à celle de l'ancienne formule du Lévothyrox®).

Cette difficulté logistique n'a fait qu'entretenir la peur chez les patients dont l'inquiétude d'obtenir son traitement s'est ajoutée à celle des effets indésirables. Cela peut alors être la porte ouverte à des trafics de médicaments. En effet certains patients n'ont pas hésité à aller s'approvisionner dans d'autres pays (notamment en Belgique), d'autres ont acheté des médicaments sur internet. Dans ce dernier cas de figure, les conséquences pour la santé des patients peuvent se révéler dramatiques, car de nombreux sites illégaux de trafic de médicaments existent comportant des placebos et de façon encore plus dangereuse des médicaments ne comportant pas la bonne substance active. (Site internet n°92)

3.5. Conclusion

De cette enquête réalisée auprès des pharmaciens d'officine, professionnels de santé au contact des patients et facilement accessibles par ces derniers (pas besoin de prise de rendez-vous, horaires d'ouverture souvent assez larges), il en résulte que les informations transmises par le laboratoire Merck, en accord avec l'ANSM ont été globalement comprises.

Cependant un manque d'informations complémentaires permettant de développer des explications précises et claires aux patients a été très largement décrié. Effectivement, des fiches informatives ont été disponibles par la suite sur le site de l'ANSM, mais après l'explosion du nombre de déclarations d'effets indésirables faisant suite au changement de formulation du Lévothyrox®.

Très majoritairement, les pharmaciens ont noté un pic de plaintes d'effets indésirables suite au changement de formule après les nombreux communiqués dans les médias. Suite à cette exposition médiatique, il a alors été compliqué pour les pharmaciens d'expliquer le changement à leurs patients. Pour environ la moitié d'entre eux, les informations données par l'ANSM ne les ont pas suffisamment aidés. Il est bon de noter qu'une minorité des pharmaciens ont signalé les effets indésirables au CRPV, renforçant le problème de sous-notification connu dans les enquêtes de pharmacovigilance et portant à s'interroger sur la raison (manque de temps, mauvaise connaissance du portail). Ces signalements sont pourtant

la clé d'une surveillance efficace des médicaments sur le marché.

Malgré ces difficultés, les pharmaciens se sont très peu sentis en difficulté relationnelle avec leurs patients, démontrant que le lien de confiance entre les patients et leurs pharmaciens est toujours bien présent. La peur d'une perte de crédibilité face à ces informations diffusées en masse et parfois non véritables est notable chez bon nombre de pharmaciens. De nombreux témoignages font part de leur indignation de n'avoir pas eu suffisamment d'informations pour rassurer leurs patients, entraînant parfois des situations très compliquées à gérer, surtout chez des patients en colère et sensibles. De plus, le retard des publications officielles adressées aux professionnels de santé a posé des complications dans la posture à adopter, les patients ayant parfois des informations avant les pharmaciens, grâce à la rapidité des médias. Une certaine fatigue face à ces problèmes de communication se fait ressentir, et la volonté d'une meilleure transmission des informations entre les professionnels de santé est importante. Le souhait d'alertes communes aux différents professionnels de santé, succinctes et uniques pour un problème donné est revenu dans plusieurs témoignages, permettant un gain de temps et moins de risque de passer à côté d'informations importantes.

Enfin, l'approvisionnement en nouvelles alternatives au Lévothyrox® nouvelle formule (Euthyrox® et L-thyroxin Lenning®) a été extrêmement problématique, renforçant l'angoisse des patients qui ont parfois cherché d'autres méthodes pouvant se révéler dangereuse afin d'obtenir l'ancienne formule du Lévothyrox®. La discordance avec les médias indiquant la possibilité d'obtenir les alternatives au Lévothyrox® nouvelle formule, et l'indisponibilité chronique de ces spécialités en pharmacie a été très néfaste pour la relation de confiance entre pharmacien et patient.

Après avoir détaillé comment la « crise » du changement de formulation du Lévothyrox® a été traitée par les autorités de santé, l'impact que les médias ont pu avoir et la façon dont les pharmaciens d'officine ont vécu la situation, nous allons pouvoir conclure cet exposé par une discussion en comparant les faits avec ce qui s'est passé dans d'autres pays, l'arrêt de la commercialisation possible d'Euthyrox® et enfin en s'interrogeant sur les leçons et les pistes d'amélioration potentielles.

Partie IV : Discussion

Le Lévothyrox® ancienne formule était donc en monopole sur le marché français des médicaments à base de lévothyroxine sodique, après l'abandon des génériques en 2015 par Ratiopharm (site internet n°15), puis 2017 par Biogaran (site internet n°16). Ces arrêts de commercialisation étaient le résultat de déclarations de déséquilibres thyroïdiens chez les patients passés sous générique et après des études ayant démontré des différences de teneur en principe actif entre le princeps et les génériques et en fonction de leur date de fabrication (dégradation du principe actif dans le temps) (sites internet n°13 et 14).

Le Lévothyrox®, utilisé par près de 3 millions de patients en France (site internet n°81), est un médicament extrêmement prescrit. Un déséquilibre de la fonction thyroïde, de par une activité sur de nombreuses fonctions dans le corps humain, peut avoir des répercussions multiples. Le Lévothyrox® est considéré comme un médicament à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire qu'un déséquilibre de la fonction thyroïdienne peut se produire par de faibles différences de la teneur en principe actif du médicament (site internet n°81).

Les troubles thyroïdiens, survenus avec l'usage des génériques, ont poussés l'Afssaps à demander des études sur la stabilité de la teneur en principe actif du Lévothyrox® dans le temps. Celle-ci n'étant pas garantie selon les normes de l'AMM, l'agence de santé a demandé au laboratoire, en 2012, de changer la formule du Lévothyrox® afin de garantir une meilleure stabilité du princeps et donc de garantir une meilleure qualité.

Dans un contexte actuel de méfiance de la population envers les industries pharmaceutiques et les institutions de santé publique, le changement visant à améliorer la stabilité du produit a provoqué une crise sanitaire importante. L'ANSM et le laboratoire, n'ayant pas anticipé un tel retentissement, n'avaient pas communiqué en amont sur cette demande. De nombreuses rumeurs quant à la raison de ce changement ont circulé. Ce sujet a tenu une place importante pendant tout l'été 2017 dans les différents médias.

Cela nous amène à nous interroger sur la possibilité d'une anticipation au regard du déroulé de ce changement de formulation dans d'autres pays.

1. Gestion de la crise dans les autres pays

Dans la littérature, on retrouve, par le passé, des changements de formulation ou de spécialités concernant des médicaments à base de lévothyroxine.

Certains de ces changements se sont révélés également porteurs de nombreuses déclarations d'effets indésirables, comme en Nouvelle-Zélande en 2007-2008, au Danemark en 2009, en Israël en 2011 et aux Pays-Bas en 2013. Concernant la Nouvelle-Zélande, le Danemark et Israël, un changement de formulation était en jeu, alors qu'aux Pays-Bas, il s'agissait uniquement d'un changement du conditionnement de Thyrax®. (Site internet n°81)

L'exemple de la Nouvelle-Zélande est particulièrement parlant et ressemblant à ce qui s'est passé en France. La formulation de l'Eltroxin® (commercialisée par le laboratoire GSK et produite au Canada) a été modifiée en 2007, correspondant à un changement des excipients (suppression du lactose et site de production transféré en Allemagne) accompagné d'un changement de la couleur et de la taille des comprimés. Il s'en est suivi une augmentation considérable des signalements d'effets indésirables, multipliés par près de 2000 dans les mois suivants le changement. Comme en France, les analyses n'ont pu mettre en évidence une relation de causalité entre la nouvelle composition du médicament et les effets indésirables. Il en est plutôt ressorti que cette augmentation de déclarations de pharmacovigilance résultait de l'association de plusieurs éléments : le manque d'information des patients sur le changement de formulation, la très forte médiatisation autour des effets indésirables et l'absence d'alternative thérapeutique. Cette triade a ainsi pu conduire les patients à considérer le changement de formulation comme responsable de symptômes sans lien réel avec le traitement et/ou à considérer comme toxique la nouvelle formule. (Site internet n°81)(Loumé 2017; Saladini et al. 2018)

Au Danemark, le même changement de formulation de l'Eltroxin®, en 2009, a eu un déroulé similaire à la Nouvelle-Zélande. Le peu d'informations données aux patients et l'emballage médiatique qui a suivi sont pointés du doigt. De même qu'en Nouvelle-Zélande, les autorités de santé ont démontré la bioéquivalence entre l'ancienne et la nouvelle formule, mais il apparaît que chez certains patients elle se révèle imparfaite, de par l'étroitesse de la marge thérapeutique de la lévothyroxine.(Loumé 2017)

En février 2011, le même souci se produit en Israël. Cependant, dans ce cas-là, le laboratoire GSK n'a pas pris la peine d'informer les patients et les professionnels de santé. Le

changement de formulation est donc passé dans un premier temps inaperçu, les boîtes n'étant que très légèrement différentes. Ce n'est qu'en Août de la même année que le laboratoire a fait ajouter des autocollants sur les boîtes en indiquant « nouvelle formule » (uniquement en hébreu, donc à risque de non compréhension pour une partie de la population). Enfin, après la révélation de l'affaire par un journaliste en octobre 2011, le ministre de la santé a prévenu par une note les professionnels de santé du changement de formulation et du risque d'effets secondaires. Un manque total d'informations de la population et des professionnels de santé ne fait donc qu'entretenir la défiance envers les industries pharmaceutiques et les institutions de santé. (Loumé 2017)

Au Pays-Bas, en 2013, le Thyrax® a vu son conditionnement changer afin d'éviter une perte en principe actif dans le temps. Cela a donc pu causer des surdosages chez certains patients. Une enquête menée par l'Ordre néerlandais des pharmaciens a conclu en 2017 que le laboratoire était « irresponsable ». (Loumé 2017)

Il en ressort de ces exemples de nombreux problèmes de communication entre les laboratoires, les institutions en charge de la santé, les professionnels de santé et les patients.

Le déroulé du changement de formulation néo-zélandais ressemble en de nombreux points à ce qui s'est passé des années plus tard en France. La question principale est donc comment en est-on arrivé à ce point de rupture ? N'aurions-nous pas pu prévoir cette crise en France ? En se basant sur les trois mêmes éléments probablement responsables de l'envolée des déclarations d'effets indésirables en Nouvelle-Zélande, la première solution française a été de mettre sur le marché des alternatives thérapeutiques relativement vite, dès octobre 2017. Il restait alors deux points à traiter : la médiatisation et l'information. La médiatisation, étant compliquée à gérer, de par sa rapidité avec le développement des chaînes d'informations continues, des réseaux sociaux et de leur réactivité, il semble plus efficace de se consacrer à l'information des patients. Cette information peut être retranscrite par l'intermédiaire des médias pour une grande audience, grâce à des prises de paroles par différents professionnels de santé, mais également lors de consultations ou de délivrances de médicaments. Il est donc d'une importance cruciale d'être préparé, pour les personnels de santé, en amont, afin de répondre avec fluidité, précision et de manière compréhensible aux questions des patients. Or, il semble que l'information sur le changement de formulation soit passé largement inaperçue chez les professionnels de santé et les patients. Des fiches pratiques afin d'amener

au mieux le changement aurait pu être réalisées, l'accent ayant déjà été porté sur les problèmes de communication dans d'autres pays. (Site internet n°81)

En effet, d'autres changements dans la formulation de médicaments à base de lévothyroxine n'ont pas eu ces conséquences. En Belgique, en 2015, ce changement a bénéficié d'une grosse communication par les autorités de santé. Les professionnels de santé (médecins et pharmaciens) ont été informés par plusieurs lettres. De plus la communication a été aussi faite directement vers les patients avec un signalement sur les boîtes en rouge et une petite carte dans chaque boîte, et cela pendant un an. Ainsi, malgré un changement plus important (modification des excipients et de la méthode de fabrication), mais avec une communication efficace et exhaustive sur le risque de déséquilibre thyroïdien possible pour tout le monde et pas seulement les personnes à risque, le changement c'est fait en confiance. (Loumé 2017)

En 2018, la nouvelle formule du Lévothyrox® a été également mise sur le marché en Suisse sans problème particulier. Ces changements qui se sont déroulés sans heurt sont donc en faveur d'une réelle absence de toxicité de la nouvelle formule. (Site internet n°81) Ils apportent également une vision positive de la gestion des crises, car le gouvernement Suisse, a appris des événements français : l'absence d'alternative thérapeutique au changement de formulation, l'absence de notification sur la boîte de ce changement, parfois la minimisation des effets indésirables par les autorités de santé. (Site internet n°99) Il a alors appliqué ce changement de formulation avec transparence, en communiquant efficacement avec les médecins et les patients et avec des alternatives possibles au traitement. De plus les médias n'ont pas surmédiatisé ce changement et en ont parlé de façon raisonnée, sans volonté de « sensationnalisme ». (Site internet n°100)

De ces différents exemples, on peut donc noter que la simplicité et l'exhaustivité des informations adressées aux professionnels de santé et aux patients a pu limiter les emballements médiatiques. Les informations étant déjà largement connues, il n'y avait pas d'intérêt particulier pour créer de l'audimat dans les médias, et donc cela a pu éviter une crise sanitaire. En France, à l'heure actuelle, le sujet reste parfois délicat chez certaines personnes, surtout avec la perspective prochaine de l'arrêt de commercialisation de l'Euthyrox® (ancienne formule du Lévothyrox®).

2. Une crise toujours d'actualité

Trois ans après la cacophonie provoquée par le changement de formulation du Lévothyrox®, de nombreux patients sont toujours très méfiants. L'inquiétude persiste et en a probablement renforcé d'autres concernant le monde pharmaceutique chez des patients ayant un profil particulièrement anxieux. En effet, lorsque l'on manque d'un dosage (particulièrement pour les dosages 88 et 112µg très fréquemment en rupture de stock), certains patients ont tendance à se mettre sur une position défensive de peur d'un déséquilibre de leur thyroïde.

Une alternative à base de lévothyroxine, l'Euthyrox® (Lévothyrox® ancienne formule) va être retirée du marché en 2021. Ce retrait devait initialement avoir lieu en 2020, il a été reporté par la crise de la COVID-19. (Site internet n°87). Dans cette optique, une fiche pratique pour installer le changement de thérapeutique a été créée à l'intention des professionnels de santé et des patients, ne laissant personne sans informations, et est disponible sur le site de l'ANSM depuis août 2020. (Site internet n°88) De par les leçons apprises du changement de formulation du Lévothyrox®, une fiche très détaillée et claire, comme vu précédemment, a été créée afin de préciser à l'aide d'organigrammes vers quelle autre thérapeutique se tourner et à quel dosage. Elle propose également à la fin un carnet de suivi pour les dosages de TSH et T4 des patients. Elle précise bien qu'un déséquilibre des hormones thyroïdiennes peut avoir lieu et qu'il faut quelques semaines, voire quelques mois avant d'obtenir un rééquilibrage, grâce à l'accompagnement des professionnels de santé. Le risque de déséquilibre n'est plus précisé qu'à l'intention des individus à risque, mais à l'ensemble des patients.

Cependant, ayant reçu l'information d'un arrêt en 2020, finalement retardé à 2021, certains patients s'interrogent sur cette nouvelle marche arrière. En effet, pourquoi retarder ce changement, les médecins généralistes et endocrinologues consultent de façon classique et en téléconsultation, si volonté du patient. Un problème de confiance, avec les patients les plus méfiants, s'instaure donc de nouveau.

La mise sur le marché d'Euthyrox® (Lévothyrox® ancienne formule) avait été demandée par le Ministère de la Santé, en octobre 2017, afin d'éviter à certains patients d'arrêter leur traitement et d'éviter un épuisement du stock de L-thyroxine en gouttes indispensable pour le traitement des enfants et adultes ayant des problèmes de déglutition ou d'intolérance. Cette décision a probablement entretenu le fait qu'il pouvait y avoir une différence d'action entre

l'ancienne et la nouvelle formule. Cela a pu rendre encore plus compliqué la compréhension des explications des médecins ou pharmaciens vis-à-vis de leurs patients. (Wémeau et Ladsous 2017)

Ainsi, des inquiétudes au comptoir face à l'arrêt prochain de l'Euthyrox® se font ressentir lorsque l'on amène le sujet, une peur que cela ne recommence. On peut en effet penser que les patients sous Euthyrox® sont ceux où le déséquilibre par le changement de formulation a été le plus à problème ou le plus difficile à rééquilibrer. Malgré des fiches très explicatives la psychose du changement au vu de ce qui s'est passé en 2017 fait peur et c'est quelque chose que le professionnel de santé doit comprendre afin d'amener au mieux, et dans les meilleures conditions possibles, à un nouveau changement. Nous avons appris des événements de 2017 qu'il ne faut pas sous-estimer le risque de déséquilibre, être rassurant sans omettre la vérité. L'arrêt de commercialisation sera donc un nouveau défi à réussir en ayant toutes les clés en main grâce aux leçons apprises avec le changement de formulation du Lévothyrox®. Les pharmaciens et les médecins devront travailler main dans la main afin de considérer le patient dans sa totalité, et cela passe par une méthodologie commune, suggérée et communiquée efficacement par les autorités de santé.

3. Ouverture

Lors de ce travail, nous avons pu nous rendre compte que nous apprenons des crises sanitaires, et qu'elles nous incitent à moderniser les institutions et la manière de traiter les faits futurs, dans un souci d'amélioration permanent. Il est nécessaire pour les autorités de santé, afin de garder leur autorité légitime et la confiance de la population, de transmettre des informations vraies, explicites et vérifiées par des experts dénués de liens d'intérêt, en respectant scrupuleusement une transparence totale.

Afin de détecter les signaux d'alerte concernant les médicaments, la pharmacovigilance prend appui sur les déclarations d'effets indésirables des usagers et professionnels de santé. Or, la sous-notification est extrêmement importante. Nous nous sommes aperçus dans l'étude réalisée en collaboration avec les pharmaciens d'officine qu'ils étaient peu nombreux à avoir déclaré les effets indésirables survenus lors du changement de formulation du Lévothyrox®, et probablement à d'autres reprises, malgré le fait que ce soit une obligation. Une communication sur le sujet auprès des professionnels de santé, insistant sur la rapidité

de la démarche pourrait être pertinente de nouveau, mais également envers les patients sous formes d'affiches ou de spot publicitaire. Pour les pharmaciens, un lien directement accessible par leur logiciel de travail pourrait être une piste, un premier pas serait déjà fait : il n'y aurait pas besoin d'aller chercher le site.

L'essentiel ressortant de cette étude est le manque d'une communication claire et efficace. Bien que des alertes sur le changement de formulation du Lévothyrox® aient été envoyées aux professionnels de santé par divers moyens de communication (lettres, mails, alertes digitales), les informations n'ont pas été jugées suffisantes dans leurs formulation, leur clarté et leur importance. Certains jours, le pharmacien peut être « bombardé » d'alertes sur son logiciel de travail, parfois certaines se contredisant dans la même journée. Ne serait-il pas plus judicieux de diminuer le nombre d'alertes et de les rédiger de façon plus claire, pertinente et lisible (en ne collant pas toutes les paragraphes) et communes à tous les professionnels de santé afin d'avoir tous la même approche. Des fiches pratiques comme celle pour l'arrêt de l'Euthyrox® étaient attendues par les professionnels de santé, afin d'harmoniser leur travail et d'avoir une ligne de conduite précise à suivre. Ce type de fiche devrait donc être rédigé le plus tôt possible, afin de préparer au mieux les professionnels de santé pour qu'ils ne se sentent pas désarmés face aux patients, contrairement, à la lettre conjointe émise du laboratoire Merck et de l'ANSM, très axée sur les modalités logistiques pour le pharmacien. En communiquant de façon plus incisive sur le risque de déséquilibre, les pharmaciens auraient pu avoir une toute autre approche envers leur patient, leur disant que non seulement la boîte avait changé, mais aussi la formulation et qu'il serait bon d'être vigilant au début du changement envers les symptômes d'hypo- ou hyper-thyroïdie, sans porter un message alarmiste, et cela pour tous les patients, même si certains pharmaciens avaient pris le devant en le faisant. Plusieurs procès ont eu lieu, le dernier s'est tenu à Lyon en juin 2020 et le tribunal a reconnu que le laboratoire Merck a commis « une faute » au moment du changement de formulation du Lévothyrox® et l'a condamné à verser 1000 euros à chaque plaignant. (AFP 2020)

Au vu des différents événements qui se sont produits dans l'histoire de la pharmacovigilance, il en ressort qu'un manque d'information conduit à des erreurs et une médiatisation de masse. Il est donc légitime pour les professionnels de santé de se poser la question du pourquoi : pourquoi ne pas communiquer (ou très peu) des détails, qui peuvent paraître de prime abord de peu d'intérêt, alors qu'ils peuvent à posteriori porter préjudices aux professionnels, aux institutions et à la confiance que leur accorde la population. Une confiance est plus facile à

perdre qu'à gagner et ce manque de confiance peut s'étendre (scepticisme face aux génériques). Une information à deux vitesses, plus rapide via les médias directement dirigée vers les patients qu'à travers les réseaux d'informations des professionnels eux-mêmes, laisse perplexe.

La communication apparaît donc comme l'un des principaux facteurs pouvant déclencher un emballement médiatique et pouvant ainsi conduire à une crise sanitaire. Cependant, dans son cursus universitaire, le pharmacien n'a que quelques heures consacrées à la communication. Est-ce réellement suffisant, compte tenu de l'importance de l'échange avec les patients : expliquer les ordonnances, vulgariser les termes médicaux sans être infantilisant, et désormais lors des entretiens pharmaceutiques et bilans de médication. Avec de plus en plus de traitements anticancéreux donnés à l'officine, une gestion de ces pathologies lourdes nécessite une écoute et des paroles particulières, une formation à communiquer avec des patients inquiets. Lors de crises sanitaires, mais également sur des sujets particulièrement difficiles, des fiches types de réponse à apporter pourraient être les bienvenues, afin d'uniformiser et de répondre au mieux aux patients. De petites formations rapides sur les différents moyens de communication pourraient être réalisées sous forme de module lors des formations continues.

Le maître mot de la gestion d'une crise sanitaire est la préparation. On pourrait alors mettre en place une procédure de communication à l'officine, basée sur les pistes suivantes :

- Nommer un responsable des alertes par jour (pour ne pas se lasser et que ça ne soit pas toujours la même personne), pour donner les informations à ses collègues et pourquoi pas noter les lignes importantes sur un tableau effaçable,
- Préparer en amont lorsque des alertes arrivent : choisir une ligne d'harmonisation dans les paroles au sein de toute la pharmacie, discuter du type de réponses à tenir,
- Avoir de petites réunions pour se transmettre toutes les informations importantes, pas trop longues, ni de façon trop fréquente, pour que ça ne devienne pas une « corvée ». Elles peuvent être fait en pôle de santé, si la pharmacie travaille ainsi ou par les groupements de pharmacie,
- Si travail en pôle de santé : en cas d'alertes importantes, s'harmoniser avec tous les professionnels de santé par une « mini » réunion de quelques minutes pour préparer la journée ou alors par quelques mails pour s'informer sur la ligne de conduite à tenir,

ou également par des groupes de conversations rapides comme Whatsapp, Messenger ...

- S'entendre afin d'accueillir les patients par les personnes les plus à même de gérer leur type de personnalité (angoissé, peureux, en colère ...) en fonction de leur caractère, et ne pas hésiter à orienter le patient vers quelqu'un d'autre quand on se sent débordé.

Il est de ce fait important en officine de cerner les différents types de patients et d'avoir un type de réponse préparé pour chacun :

Tableau 2 Types de patient et conduite à tenir

Type de patient	Ligne de conduite à tenir
Patient bavard	<p>Ne pas se laisser déborder et prendre la conversation en main. Ne pas couper court la conversation pour ne pas blesser, mais interrompre le flot de paroles en résumant pour montrer que l'on a compris. Dernier recours : appel (mis en place en accord avec l'équipe d'un signal discret de demande d'aide)</p>
Patient envahissant : voulant se différencier des autres patients	<p>Rétablir une bonne distance, sans blesser, Montrer l'estime que l'on peut avoir S'assurer que le message est bien passé.</p>
Patient qui ne comprend pas les explications	<p>Répéter les choses plusieurs fois, en changeant les termes afin de se faire comprendre. Utiliser un discours clair et précis</p>

<p>Patient en colère</p>	<p>Le laisser exprimer sa colère et montrer que l'on a compris. Essayer de rechercher d'où vient cette colère afin de mieux la prendre en charge et apaiser les angoisses. Ne pas autoriser les injures, mettre un holà en cas de débordement, en précisant que l'on comprend mais que ce n'est pas là une raison pour insulter une personne. Ne pas hésiter demander de l'aide en cas de débordements trop important</p>
<p>Patient triste</p>	<p>Ecouter empathique Laisser exprimer la tristesse Montrer que l'on comprend</p>
<p>Patient angoissé</p>	<p>Laisser exprimer l'angoisse Montrer que l'on a compris Rassurer avec des termes compréhensibles, sans omettre la vérité</p>
<p>Patient découragé</p>	<p>Ecouter et comprendre d'où vient le découragement Dédramatiser Eviter toute culpabilité Faire des propositions de petites choses pouvant aider</p>
<p>Patient autoritaire, très demandeur</p>	<p>Essayer d'aller plus loin dans l'échange afin de comprendre Parfois un peu d'humour peut faire retomber légèrement une tension</p>
<p>Patient se plaignant en permanence</p>	<p>Ecouter de façon empathique le patient et essayer de comprendre l'origine de cette plainte sans fin Donner des explications des mécanismes à l'origine de ces douleurs (besoin d'explications scientifiques)</p>

Pour conclure et répondre à nos interrogations, le système français de veille sanitaire s'organise de façon décentralisée. Des agences locales (CRPV, ARS...) permettent de faire remonter les informations aux agences nationales (ANSM, DGS, HAS...) et font également appliquer la politique de santé nationale à l'échelon régional. Le système national s'inscrit dans un système européen et international de veille sanitaire, permettant une coopération forte entre les Etats partenaires. Des bases de données sont ainsi mises en commun, avec un langage codifié et normalisé afin de surveiller les signaux d'alerte. Ce système permet alors de limiter les crises sanitaires et de réagir rapidement si besoin.

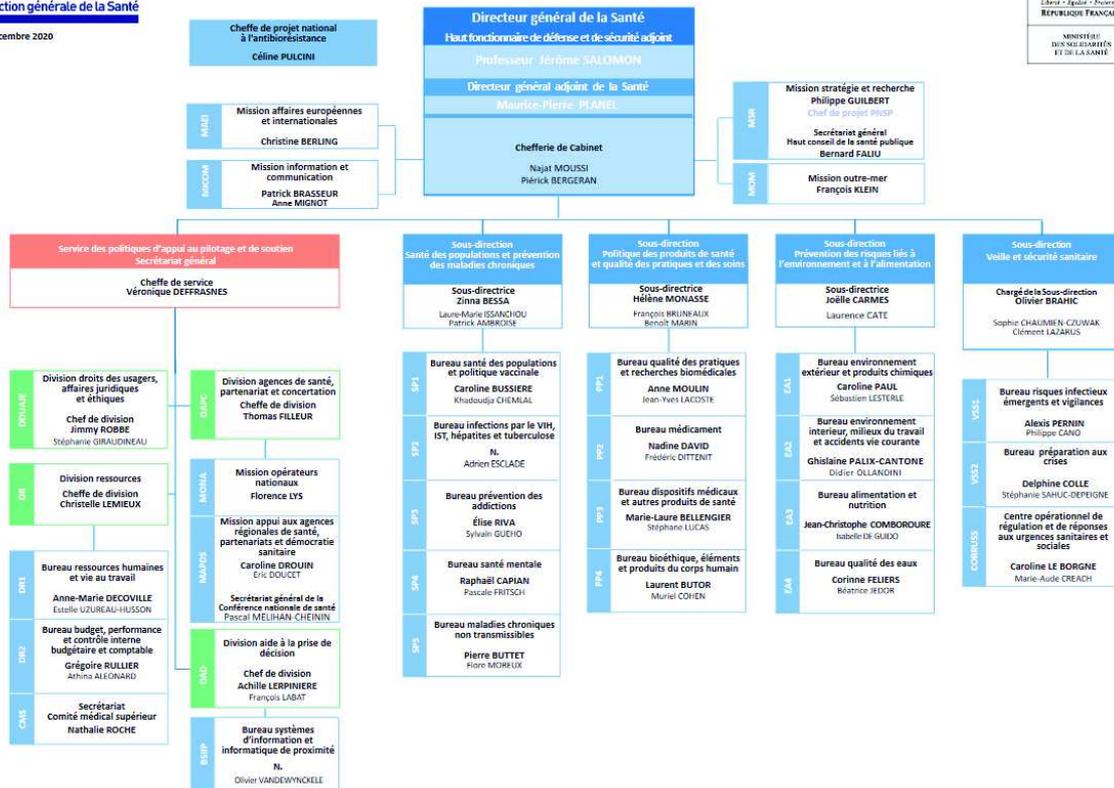
Les crises sanitaires d'aspect médicamenteuses sont nombreuses dans l'histoire de la pharmacovigilance, sentinelle de la veille sanitaire des médicaments. Elles ont permis d'avoir le système performant que nous connaissons actuellement. Elles se développent selon une accumulation de critères différents, il en ressort très souvent des manquements dans la préparation et dans la communication.

Ainsi, les crises sanitaires nous amènent à nous questionner sur ce qui a été fait et de quelle manière. Elles nous font nous remettre en question en permanence, afin de comprendre les actions qui ont pu faire basculer vers leur développement et comment les améliorer. La communication apparaît donc en première ligne à tous les niveaux, que ce soit pour les personnels de santé au plus proche des patients, les laboratoires pharmaceutiques et les institutions. Il est par conséquent important d'informer, en touchant les bonnes cibles, en précisant toutes les données connues de façon véritable, précise, et claire, sans chercher à minimiser les informations ou convaincre. Selon le code de déontologie, article 35, un médecin doit tenir à son patient une « information loyale, claire et appropriée » (Site internet n° 93). Pour cela, les autorités de santé doivent donc tenir leur responsabilité d'informations auprès des personnels de santé, afin que ceux-ci puissent travailler dans les meilleures conditions, diminuer leur stress, orienter les conduites à tenir en cas de crises, et ne pas les donner « en pâture » faute d'informations nécessaires à un bon fonctionnement. Ces autorités apprennent donc à chaque crise sanitaire et ne cessent d'avoir une volonté d'amélioration. Ainsi lors la crise actuelle de la Covid-19, les autorités communiquent toutes les informations connues, avec une grande transparence, en essayant d'atteindre les bonnes cibles. Cependant, ce flux d'informations parfois trop important ne permet pas de faire ressortir l'information essentielle, encore aujourd'hui.

Cette crise du Lévothyrox® nous laisse également réfléchir à nos propres limites au niveau scientifique et rester humble. Des effets indésirables attendus dans leur nature, mais pas dans leur nombre, nous font relativiser les résultats des études réalisées dans des milieux particuliers (sujets sains, sans problèmes de santé), notamment celles de bioéquivalence. Chaque corps humain peut avoir des réactions différentes, car l'individu dans sa totalité doit être pris en compte (ses autres traitements pouvant induire des perturbations, son métabolisme propre, son psychisme...). Les sciences médicales sont en constante progression, il ne faut pas oublier que malgré des systèmes de recherche performants, le but est de traiter le patient dans sa totalité et de façon personnalisée.

Annexes

Annexe 1 : Organisation de la DGS



D'après le Ministère des solidarités et de la santé. Organisation de la Direction Générale de la Santé. [En ligne]. 2020. [Cité le 6/12/20]. Disponible sur https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/organigramme_dgs_nominatif_1erdecembre-2020.pdf

Annexe 2 : Liste des 31 CRPV français

Centre d'Amiens	Centre de Nice
Centre d'Angers	Centre de Paris HEGP (Hôpital Européen Georges Pompidou)
Centre de Besançon	Centre de Paris Henri Mondor
Centre de Bordeaux	Centre de Paris Fernand Widal
Centre de Brest	Centre de Paris Pitié Salpêtrière
Centre de Caen	Centre de Paris Saint-Antoine
Centre de Clermont-Ferrand	Centre de Paris Cochin – Port Royal
Centre de Dijon	Centre de Poitiers
Centre de Grenoble	Centre de Reims
Centre de Lille	Centre de Rennes
Centre de Limoges	Centre de Rouen
Centre de Lyon	Centre de Saint-Etienne
Centre de Marseille	Centre de Strasbourg
Centre de Montpellier	Centre de Toulouse
Centre de Nancy	Centre de Tours
Centre de Nantes	

D'après Réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Contacter votre CRPV [En ligne]. 2021. [Cité le 6/04/21]. Disponible sur <https://www.rfcrpv.fr/contacter-votre-crpv/#info>

Annexe 3 : Fiche cerfa de déclaration des effets indésirables par un patient



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire



NA° 15031°0

DÉCLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ

Transmettre

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). Conformément aux articles 34 et 35 à 43 de la loi n° 75-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

Personne ayant présenté l'événement indésirable Nom <input type="text"/> Prénom <input type="text"/> E-mail <input type="text"/> Téléphone <input type="text"/> Adresse <input type="text"/> Code postal <input type="text"/> Commune <input type="text"/> Sexe F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Poids <input type="text"/> Taille <input type="text"/> Date de Naissance <input type="text"/> Ou Age au moment de l'effet <input type="text"/> ans <input type="text"/> Antécédents du patient <input type="text"/>	Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable) Nom <input type="text"/> Prénom <input type="text"/> E-mail <input type="text"/> Téléphone <input type="text"/> Adresse <input type="text"/> Code postal <input type="text"/> Commune <input type="text"/> Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament : <input type="checkbox"/> par le nouveau né directement <input type="checkbox"/> par la mère pendant l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du <input type="text"/> trimestre (si possible, indiquer la date des derniers repas <input type="text"/> <input type="checkbox"/> par le père	Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable Nom <input type="text"/> Prénom <input type="text"/> E-mail <input type="text"/> Téléphone <input type="text"/> Adresse <input type="text"/> Code postal <input type="text"/> Commune <input type="text"/> Qualification <input type="text"/>
---	---	--

Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisées	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1		rectale <input type="text"/>				
2		rectale <input type="text"/>				
3		rectale <input type="text"/>				
4		rectale <input type="text"/>				
5		rectale <input type="text"/>				
6		rectale <input type="text"/>				

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexée.

Evénement indésirable Date de survenue <input type="text"/> Au : <input type="text"/> mois <input type="text"/> années Durée de l'effet <input type="text"/> ans <input type="text"/> Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après	Evolution <input type="checkbox"/> Guérison <input type="checkbox"/> sans séquelle <input type="checkbox"/> avec séquelles, lesquelles <input type="text"/> <input type="checkbox"/> en cours <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...): NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> Préciser <input type="text"/>
---	--

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- si il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

D'après le site du service public. Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit (Formulaire 10011*07). [En ligne]. 2020. [Cité le 8/12/20]. Disponible sur <https://www.service-public.fr/professionnels-entreprises/vosdroits/R14404>

Annexe 5 : Exemple de dossier de déclaration d'un effet indésirable au CRPV de Rouen

Détaillé (enregistré)
 AR Simple Pas d'AR
 Déclaration patient Bilan Excel Registre page ____

DR n° _____ Base DR N° local 2014 -
 N° national

R	N	1					
R	N	2	0	1			

PHARMACOVIGILANCE DE ROUEN

MDS / ATU Grave DOSSIER LIE A : _____
 DOSSIER SUIVI PAR : CLG
 SAISIE INITIALE LE : _____ PAR _____ TRANSMIS LE : _____ Par : _____

MEDICAMENT(S)	REACTION(S)
LEVOTHYROX	Fatigue
	Sensibilité aux maladies
	Insomnie
	Intolérance

DERNIERE INFORMATION (MAJ) : 02/09/17

CARACTERISTIQUES DU CAS

Type :

- Effet indésirable
- Erreur médicamenteuse
- Grossesse
- Interaction
- Pharmacodépendance
- Sevrage
- Surdosage
- Surdosage accidentel
- Surdosage volontaire
- Allaitement
- Autres vigilances
- BBN (issue favorable grossesse)
- Défaut qualité

Mode de recueil initial :

- Téléphone - 2
- Lettre - 3
- Fax - 4
- Mail - 4
- Visite - 5
- Autre - 5 (Prescrit)

Réponse écrite :

- oui non
- Notification spontanée
- Question
- Collecte - 1
- Cahier _____
- Via cahier _____

Déclaration :

- Enquête locale - 1
- PMSI
- Via PMSI
- Autre _____

Confirmé Médicalement : Oui Non

Département de survenue : 76

GRAVITE OUI 8 NON 2

Décès - 6 Anomalie congénitale - 7
 Mise en jeu du pronostic vital - 5 Incapacité ou invalidité - 4
 Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation - 3 Autre situation médicale grave - 8 (préciser) _____

Etat du cas Complet EN COURS DOUBLON OU ANNULÉ

PATIENT

Nom : Prénom : Date de naissance :
 Âge : Sexe : M F Âge : 24 Département :
 Poids : Kg Taille : cm Surface corporelle : m² IMC :
 Grossesse : Âge (S.A.) ou D.D.R. :
FACTEURS DE RISQUE : Alcoolisme Tabagisme Toxicomanie

DECES

Date : _____ Autopsie : Oui Non ?
 Cause : _____

ANTECEDENTS MEDICAUX

Allergie à : au sérum (œdème au usage)

Libellé (LLT)	Date de Début	En Cours	Date de fin
Thyroïdite d'Hashimoto	2001	X	
Tachycardie			

ANTECEDENTS FAMILIAUX

Degré de parenté	Libellé (LLT)

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Libellé (LLT)	Date de Début	Durée	Evolution
Fatigue	Fin mars 2014		F
Sensibilité aux maladies			
Insomnie			
Turbulence			

Evolution :

- A Rétabli/Résolu
- B Rétabli/Résolu avec séquelles
- F Non rétabli/Non résolu
- U Inconnue
- C Effet ayant pu entraîner le décès
- D Décès dû à l'effet
- E En cours de rétablissement/Résolution

NOTES DIVERSES

Questions (laboratoire, CRPV, ANSM)

Cas Marquant ?

NOTIFICATEUR

Correspondant PhVig :

Nom :

Département :

Spécialité :

Adresse :

Type :

- Généraliste - 2
- Spécialiste - 3
- Pharmacien - 1
- Dentiste - 4
- Infirmière / infirmier - 5
- autre prof de santé - 6
- Patient - 7

Qualité :

- Hôpital (CHU) - 1
- Autre hospitalier (CHG) - 2
- Libéral - 3
- Clinique - 3
- Industriel - 4
- Institutionnel - 5
- Patient - 6

Pôle (à préciser pour le CHU) :

- Biologie
- FME
- Imagerie médicale
- Médecine
- OARC
- Pharmacie
- RAS
- Tête et cou
- Thorax vaisseaux
- USLD EHPAD
- Viscéral

Second déclarant :

MÉDICAMENT(S)

 Nombre total : **4**

	VU Produit DK	VU Produit PA	VU Produit EA	VU Produit FA
MÉDICAMENT	LEVOTHYROX			
Dosage et forme <small>Laboratoire à préciser si générique</small>	125 µg cp rouble			
Code ATC	H03AA01			
Type (*)	P			
Automédication (O/N)	N			
Mésusage (O/N)	N			
Imputabilité <small>(suspect, interaction, concomitant)</small>	S			
N° de lot				
Voie d'adm.	orale			
Date de début	20/03/17			
Date de fin				
Délai de survenue	de nos jours			
Dose unitaire Fréquence Fois tous les X (j/s/m) Dose journalière	1 cp/j			
Indication	Thyroïdite de Hashimoto			
Dechallenge (I)	1			
Dechallenge (II)	2			
Rechallenge	3			
Chronologique	1			
Sémiologique	1			
Bibliographique	3			

(*) Type : principe, générique, ATU de concerté, ATU nominative, homéopathie, MOU, préparation magistrale, phytothérapie

Dechallenge (I)

1. Dosage inchangé
2. Arrêt
3. Non applicable
4. Dose réduite
5. Dose augmentée
6. Inconnu

(II)

1. Nette amélioration
2. Pas d'amélioration
3. Inconnu
4. Non applicable

Rechallenge

1. Réapparition des symptômes
2. Pas de réapparition
3. Pas de rechallenge
4. Pas d'info ou ininterprétable

Annexe 6



Quels événements sanitaires indésirables signaler aux autorités sanitaires ?

Professionnels de santé, vous êtes en première ligne pour identifier, recueillir et prévenir les événements sanitaires indésirables. Vos signalements sont essentiels pour faire progresser les connaissances sur les risques, notamment ceux liés à l'utilisation des produits ou aux actes de soins et assurer la sécurité des patients, des usagers et des professionnels de santé grâce à des mesures préventives et/ou correctives.

● Via le portail web commun « signalement-sante.gouv.fr »

Selon la nature de l'événement indésirable, votre signalement est automatiquement transmis aux structures compétentes : agences sanitaires nationales, ARS ou structures régionales de vigilances et d'appui.

⚠
En cas d'urgence, votre signalement doit être doublé d'un appel téléphonique au point focal régional de votre ARS

Tout événement indésirable associé à des soins	
<p>Susceptible d'être associé à un produit de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> • médicaments (effets indésirables, erreurs, addictions, etc.) ; • dispositifs médicaux (dont diagnostics in vitro) ; • produits et éléments du corps humain : produits sanguins labiles, tissus, gamètes, embryons, lait maternel, etc. 	<p>Objectifs : renforcer la sécurité d'emploi et favoriser le bon usage des produits par la mise en place d'actions correctives ou préventives (information des usagers, modification de la notice, restriction d'utilisation, voire retrait du marché, etc.).</p>
<p>Susceptible d'être associé à des actes de prévention, de diagnostic ou de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • événements indésirables graves associés à des soins (EIGS) : perte permanente d'une fonction, mise en jeu du pronostic vital, voire décès ; • infections associées aux soins (IAS) ; • événements significatifs de radioprotection (ESR). 	<p>Objectifs : analyser l'évènement pour comprendre les raisons de la survenue (souvent multifactorielles) et mettre en place des mesures de gestion immédiates ; encourager le retour d'expérience des équipes pour éviter la reproduction de l'évènement.</p>
Tout effet sanitaire indésirable suspecté d'être lié à des produits de consommation	
<ul style="list-style-type: none"> • Produits ou substances potentiellement toxiques, y compris d'origine végétale ou animale : produits d'entretien, cosmétiques, tatouages, compléments alimentaires, pesticides, etc. • Substances psychoactives : produits, substances, plantes, etc. 	<p>Objectifs : renforcer la sécurité d'emploi et favoriser le bon usage des produits par la mise en place d'actions correctives ou préventives (information des usagers, modification de la notice, restriction d'utilisation, voire retrait du marché, etc.).</p>
Les maladies nécessitant une intervention de l'autorité sanitaire et une surveillance continue	
<ul style="list-style-type: none"> • 34 maladies à déclaration obligatoire* : rougeole, tuberculose, méningite, saturnisme, dengue, légionellose, listériose, etc. • Maladies infectieuses en collectivité* : infections respiratoires aiguës, gastro-entérites aiguës, etc. 	<p>Objectifs : mettre rapidement en place des mesures pour limiter notamment les risques d'épidémie ; permettre une surveillance de ces maladies afin de mieux cibler les actions de prévention et de contrôle aux niveaux local et national.</p>

● Directement auprès de votre ARS

Contacts dans votre région :

Tout autre événement pouvant représenter une menace imminente pour la santé de la population	
<ul style="list-style-type: none"> • Cas groupés de maladies non transmissibles : cancers, syndromes collectifs, etc. • Exposition à un agent dans l'environnement : accidents industriels, pollution eau/air/sol, etc. • Situation affectant la prise en charge des usagers, l'organisation du système de soins et le fonctionnement des établissements de santé ou du médico-social. 	<p>Objectifs : investiguer l'évènement pour mettre en place d'éventuelles mesures de gestion ou de suivi épidémiologique ; adapter et coordonner l'organisation des soins et la prise en charge des patients.</p>

* Signalement fonctionnel sur le portail [Signalement-sante.gouv.fr](https://signalement-sante.gouv.fr) dès le 2^e semestre 2018

D'après le ministère des solidarités et de la santé. Fiche pratique « Quels événements sanitaires indésirables signaler aux autorités sanitaires ? » [En ligne]. 2019. [Cité le 8/12/20].

Disponible sur https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche-signalement_14jan19.pdf

Annexe 7

Bonjour,

Je suis étudiante en pharmacie à l'université de Rouen et je réalise ma thèse sur le sujet suivant : « Crise sanitaire : de la genèse à la gestion, le point de vue du pharmacien d'officine ».

J'effectue une enquête auprès des pharmaciens afin de recueillir leur ressenti face au changement de formule du Levothyrox® et la gestion de ce changement à l'officine.

J'ai donc réalisé un questionnaire qui est anonyme et qui vous prendra moins de 5 minutes pour y répondre. L'enquête est disponible jusqu'au 23 décembre.

Vous pouvez y répondre grâce au lien suivant :

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfGtPAi_dFXPDyk1vCD5F_Uf_thBM4qBmUUC5ZUMQ6OnEo5nA/viewform?usp=sf_link ou également me le transmettre par mail à l'adresse claire.giuliani@etu.univ-rouen.fr ou par fax au 02 32 88 90 49.

Je m'engage à vous faire parvenir, suite à votre réponse, les résultats de mon étude lorsque je serai en mesure de vous les fournir. Pour cela, il vous suffit d'indiquer votre adresse mail à la fin du questionnaire.

Je vous remercie d'avance pour le temps que vous me consacrez ainsi que votre aide qui me sera précieuse dans la réalisation de ma thèse. Je me tiens à votre disposition pour toutes autres informations complémentaires.

Cordialement,

Claire Giuliani

Etudiante en 6^{ème} année de pharmacie à l'université de Rouen

Mail : claire.giuliani@etu.univ-rouen.fr

Tel : 06 07 96 91 17

QUESTIONNAIRE :

Changement de formulation du Levothyrox® et sa gestion à l'officine

1. Dans quel milieu se situe votre officine ?

- Pharmacie de centre ville
- Pharmacie de périphérie d'agglomération
- Pharmacie de centre commercial
- Pharmacie rurale

2. Quand avez-vous appris que les boîtes de Levothyrox® allaient changer ?

- Avant la mise à disposition ?
- Au moment de la mise à disposition ? (fin mars 2017)
- Après la mise à disposition ?

❖ Remarque :

3. Comment l'avez-vous appris ?

- Par l'ANSM
- Par le bulletin de pharmacovigilance du CRPV
- Par les médias
- Par un patient
- Par un confrère/collègue
- Par un grossiste
- En voyant les nouvelles boîtes dans votre officine

• Autre :

4. Avez-vous perçu que la formulation du Levothyrox® était également modifiée ?

Oui Non

5. Estimez-vous avoir été suffisamment informés en amont du risque de déséquilibre thérapeutique ?

Oui Non

6. Auriez-vous attendu des informations supplémentaires ?

Oui Non

❖ Remarque

7. Comment vous êtes-vous informés de ces risques ?

- Numéro vert Levothyrox
- Site de l'ANSM
- Moniteur des pharmaciens
- Autre
- CRPV
- Presse
- Appel au laboratoire Merck

8. Avez-vous noté une augmentation du nombre de patients se plaignant d'effets indésirables dus au Levothyrox[®] nouvelle formule ?

- Avant la parution de l'information dans les médias (août 2017) ? Oui Non
- Après ? Oui Non
- ❖ Avez-vous déclaré au CRPV les effets indésirables que les patients vous ont rapportés ?
 Oui Non

9. Avez-vous rencontré des difficultés à expliquer ce changement aux patients ?

- Avant la parution de l'information dans les médias (août 2017) ? Oui Non
- Après ? Oui Non

10. Les informations fournies par l'ANSM vous ont-elles aidé à gérer ces difficultés ?

Oui Non

11. Vous êtes-vous senti en difficulté sur le plan relationnel avec les patients (informations parfois discordantes entre l'ANSM et le ministère) ?

Oui Non

12. Vous êtes-vous senti en difficulté sur le plan logistique (informations parfois discordantes entre l'ANSM et le ministère) ?

Oui Non

13. Avez-vous rencontré des difficultés pour vous approvisionner en alternatives au Levothyrox ?

- Pour l'Euthyrox[®] ? Oui Non
- Pour la L-Thyroxine Henning ? Oui Non

❖ Remarque :

14. Commentaires sur la crise Levothyrox[®]

Adresse mail pour obtenir les résultats :



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

27 Février 2017

LEVOTHYROX® (levothyroxine) comprimés sécables nouvelle formule : suivi des patients à risque pendant la période de transition

Information destinée aux médecins généralistes, endocrinologues, pédiatres, chirurgiens ORL, gynécologues obstétriciens, cardiologues, gériatres, pharmaciens officinaux et hospitaliers.

Madame, Monsieur, Cher confrère,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), le laboratoire Merck souhaite porter à votre connaissance les informations suivantes.

Résumé

- Une nouvelle formule de Levothyrox® comprimés sécables est mise à disposition à partir de fin mars 2017
- Elle se caractérise par une amélioration de la stabilité en substance active durant toute la durée de conservation du produit et par la suppression d'un excipient à effet notoire, le lactose.
- **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 rappelé que le Levothyrox® est un produit à marge thérapeutique étroite.

Pour les médecins prescripteurs :

- Pour les patients à risque : confirmer le maintien de l'équilibre thérapeutique par une évaluation clinique et biologique.

Pour les pharmaciens :

- Les codes CIP et UCD sont modifiés
- La présentation des boîtes et les couleurs sont modifiées selon les dosages
- **La mise à disposition des nouvelles boîtes se fera au fur et à mesure de l'écoulement des stocks des anciennes boîtes, dosage par dosage. A réception des nouvelles boîtes, les pharmacies sont invitées à les mettre à disposition auprès des patients, uniquement après écoulement des stocks des anciennes boîtes.**
- Il est recommandé de limiter la coexistence des anciennes et nouvelles boîtes
- **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.**

Informations complémentaires de sécurité et recommandations

Levothyrox® est prescrit dans le traitement des hypothyroïdies (insuffisance de sécrétion de la glande thyroïde) et des circonstances associées ou non à une hypothyroïdie où il est nécessaire de freiner la sécrétion de TSH (hormone stimulant la glande thyroïde).

La lévothyroxine sodique est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite. Lors de la phase de transition, 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

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

les personnes âgées ; et dans certaines situations pour lesquelles l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à atteindre.

- Chez ces patients, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique et biologique (contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la transition sauf chez les femmes enceintes où un dosage toutes les 4 semaines est recommandé).
- Le dosage de TSH permet à lui seul de confirmer le maintien de l'euthyroïdie et s'inscrit dans la surveillance habituelle de l'hormonothérapie substitutive conformément au RCP.
- Un dosage de la T4I reste justifié dans certaines conditions particulières notamment en cas d'insuffisance antéhypophysaire.

Les caractéristiques et les codes CIP et UCD des présentations sont modifiés en conséquence, comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

	CIP	UCD	Ancienne couleur boite et blister *	Nouvelle couleur boite et blister *
Levothyrox 25 µg	3400930065556 (30 cps) 3400930065570 (90 cps)	3400894232513	Vert foncé	Vert foncé
Levothyrox 50 µg	3400930065662 (30 cps) 3400930065686 (90 cps)	3400894232681	Orange	Gris
Levothyrox 75 µg	3400930065785 (30 cps)	3400894232742	Violet	Violet
Levothyrox 100 µg	34009300 65891 (30 cps)	3400894232162	Rose	Bleu
Levothyrox 125 µg	3400930066010 (30 cps)	3400894233343	Jaune	Bleu clair
Levothyrox 150 µg	3400930066188 (30 cps)	3400894232223	Bleu foncé	Rouge
Levothyrox 175 µg	3400930066249 (30 cps)	3400894232391	Vert-bleu	Orange
Levothyrox 200 µg	3400930023341 (30 cps)	3400894232452	Rouge	Rouge foncé

*Voir Q&A sur le site de l'ANSM

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement.

Par ailleurs, tout signalement de risque d'erreur médicamenteuse, d'erreur potentielle ou d'erreur avérée sans effet indésirable, inhérent aux médicaments peut être transmis directement au Guichet Erreurs Médicamenteuses.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Information médicale

Pour toute information, vous pouvez prendre contact avec le laboratoire Merck Santé s.a.s - Information médicale et Pharmacovigilance, au numéro suivant : 0800 888 024 (Service & Appels gratuits)

Nous vous remercions de prendre en compte cette information.

Valérie LETO-ESPIRAT
Pharmacien Responsable Merck Serono s.a.s.



Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

D'après l'ANSM. Lettre aux professionnels de santé [En ligne]. 2017. [Cité le 11/12/20]. Disponible sur <https://www.ansm.sante.fr/content/download/102363/1298187/version/1/file/DHPC-levothyrox-170302.pdf>

Bibliographie

AFP. Levothyrox: la Cour d'appel de Lyon reconnaît « une faute » de Merck. Sciences et Avenir [En ligne]. 2020 [cité le 13 décembre 2020]; Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/changement-de-formule-du-levothyrox-la-cour-d-appel-de-lyon-reconnait-une-faute-de-merck_145494

Cavé I. Les médecins-législateurs et le mouvement hygiéniste, 1870-1914. Thèse du Centre de recherches historiques de la EHESS (Ecole des Hautes Etudes en Sciences Sociales). 2013;

D Y-M. Comprendre l'affaire Levothyrox. Option/bio : le journal de l'analyse médicale et de la biologie clinique. Elsevier Masson SAS; 2017;28(571-572):10-10.

Dickhoff BHJ, Gänzle MG, Hebbink GA, Hettinga KA, Szilagy A, Thomas MG, et al. Lactose: evolutionary role, health effects, and applications. London: Elsevier; 2019.

Doros P, Vital Durand D, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments. 34ème édition. Paris: Maloine; 2014.

Dramé M, Epstein J, Lavigne T, Collège universitaire des enseignants de santé publique. Santé publique. 4ème édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019.

Faure S, Clère N, Guerriaud M. Bases fondamentales en pharmacologie: sciences du médicament. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014.

Ganong W, Barret K, Barman S, Boitano S, Brooks H. Physiologie médicale. 3ème édition. Bruxelles: De Boeck; 2012.

Henry E, Gilbert C, Jouzel J-N, Marichalar P. Dictionnaire critique de l'expertise [En ligne]. Paris: Presses de Science Po; 2015 [cité le 12 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/dictionnaire-critique-de-l-expertise--9782724617603.htm>

Lajarge É, Debièvre H, Zhou N. Santé publique. Paris: Dunod; 2013.

Laude A, Paubel P, Peigné J, Touraine M. Le droit des produits de santé après la loi du 29 décembre 2011. Paris: Éditions de Santé; 2012.

Laurent-Beq A. 1902-2002 : cent ans de législation en santé publique ; et maintenant ? Sante Publique [En ligne]. S.F.S.P.; 2002 [cité le 16 mars 2020];Vol. 14(2):93-4. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-sante-publique-2002-2-page-93.htm>

Leroux I. Cours de physiologie de la thyroïde de 3ème année de pharmacie. Rouen; 2014.

Loumé L. Médicaments pour la thyroïde : des crises sanitaires avant celle de la France. Sciences et Avenir [En ligne]. 2017 [cité le 13 décembre 2020]; Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/medicaments-pour-la-thyroide-des-crises-sanitaires-avant-celle-de-la-france_116805

Netter FH, Richer J-P, Kamina P. Atlas d'anatomie humaine. 7ème édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019.

Raverot G, CEEDMM (Collège des enseignants d'endocrinologie diabète et maladies métaboliques). Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. 4ème édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019.

Renneville M. Le propre de l'ordre Hygiénisme et biopolitique en République. Revue de synthèse [En ligne]. 1999 [cité le 16 mars 2020];120(4):621-35. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/BF03182172>

Robert P, Rey-Debove J, Rey A, éditeurs. Le nouveau petit Robert: dictionnaire alphabétique et analogique de la langue française. Paris: Dictionnaires Le Robert; 2004.

Saladini O, Motyka S, Luauté J-P. Crise du Levothyrox® : également un Phénomène Psychogénique Collectif? Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique [En ligne]. Elsevier Masson; 1 novembre 2018 [cité le 11 décembre 2020];176(9):906-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.ezproxy.normandie-univ.fr/science/article/pii/S0003448718302658>

Skiba M. Cours de galénique de 2ème année de pharmacie. Rouen; 2013.

Tharasse C. Cours d'endocrinologie de 3ème année de pharmacie. Rouen; 2014.

Vander AJ, Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Physiologie humaine: les mécanismes du fonctionnement de l'organisme. Paris: Maloine; 2009.

Wémeau J-L, Ladsous M. Lévothyrox® : les enseignements d'une polémique insensée. La Presse Médicale [En ligne]. 1 octobre 2017 [cité le 11 décembre 2020];46(10):887-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498217304682>

Sitographie

Site internet n°1. ANSES. Iode [En ligne]. 2019. [Cité le 03/05/20]. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/content/iode>

Site internet n°2. Ameli. Comprendre l'hypothyroïdie [En ligne]. 2020. [Cité le 15/03/20]. Disponible sur <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hypothyroidie/comprendre-hypothyroidie>

Site internet n°3. Ameli. Suivi de la mère et de l'enfant après l'accouchement [En ligne]. 2020. [Cité le 15/03/20]. Disponible sur <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/accouchement-nouveau-ne/depistage-neonatal-suivi-mere-bebe>

Site internet n°4. Vidal. Monographie du Lévothyrox® [En ligne]. 2020. [Cité le 15/03/20]. Disponible sur <https://www.vidal.fr/Medicament/levothyrox-10078.htm>

Site internet n°5. HAS. Commission de la transparence, avis du 10 mars 2010 [En ligne]. [Cité le 25/09/19]. Disponible sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-03/levothyrox_-_ct-7314.pdf

Site internet n°6. Ameli. Mention « non substituable » : des changements au 1^{er} janvier 2020 [En ligne]. 2019. [Cité le 21/12/19]. Disponible sur <https://www.ameli.fr/medecin/actualites/mention-non-substituable-des-changements-au-1er-janvier-2020>

Site internet n°7. ANSM. Recommandations sur la substitution des spécialités à base de lévothyroxine sodique - Lettre aux professionnels de santé [En ligne]. 2010 [cité le 25/09/19]. Disponible sur <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-sur-la-substitution-des-specialites-a-base-de-levothyroxine-sodique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Site internet n°8. Un médicament à marge thérapeutique étroite. Porphyre. 2007 [Consulté le 25/09/19] ; n°434. Disponible sur <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/porphyre/article/n-434/un-medicament-a-marge-therapeutique-etroite.html>

Site internet n°9. Vidal. Vidal reco sur la prise en charge de l'hypothyroïdie de l'adulte [En ligne]. 2020. [Cité le 15/03/20]. Disponible sur

https://www.vidal.fr/recommandations/1482/hypothyroidie_de_l_adulte/prise_en_charge/

Site internet n°10. ANSM. Commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments [En ligne]. 2010. [Cité le 25/09/19]. Disponible sur

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/31b8dde75c6e50fc718f818c30f4cb04.pdf

Site internet n°11. ANSM. Lettre aux professionnels de santé [En ligne]. 2010. [Cité le 25/09/19] Disponible sur

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1db33face811f2304301d1310f25d577.pdf

Site internet n°12. ANSM. Lettre aux professionnels de santé [En ligne]. 2010. [Cité le 25/09/19] Disponible sur

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8feb9f22237d36cab34fef8d2bf352c9.pdf

Site internet n°13. ANSM. Commission nationale de pharmacovigilance – compte rendu de la réunion du 24 janvier 2012 [En ligne]. 2012. [Cité le 25/09/19]. Disponible sur

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de964675ec9d77cac22c8d982a88e706.pdf

Site internet n°14. ANSM. Commission nationale de pharmacovigilance – compte rendu de la réunion du 27 mars 2012 [En ligne]. 2012. [Cité le 25/09/19]. Disponible sur

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4e4d2a70e5dddfb150fe87360d6b13dd.pdf

Site internet n°15. ANSM. Décision du 24 nov. 2015 portant modification au répertoire des groupes génériques mentionné à l'article R. 5121-5 du Code de la Santé Publique [En ligne]. 2015. [Cité le 25/09/19] Disponible sur

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/23d9d3933b0d8fc782046a988eac799e.pdf

Site internet n°16. Vidal. Fiche abrégée Lévothyroxine Biogaran 25 µg [En ligne]. 2019. [Cité le 25/09/19]. Disponible sur

https://www.vidal.fr/Medicament/levothyroxine_biogaran-93039.htm

Site internet n°17. Vidal. Monographie du Cynomel® [En ligne]. 2019. [Cité le 25/09/19]. Disponible sur <https://www.vidal.fr/Medicament/cynomel-4697.htm>

Site internet n°18. Vidal. Vidal reco sur les traitements de l'hypothyroïdie [En ligne]. 2019 [Cité le 25/09/19]. Disponible sur

https://www.vidal.fr/recommandations/1482/hypothyroidie_de_1_adulte/traitements/

Site internet n° 19. Vidal. Monographie de l'Euthyral® [En ligne]. 2019. [Cité le 25/09/19]. Disponible sur <https://www.vidal.fr/Medicament/euthyral-202039.htm>

Site internet n°20. ANSM. Lettre aux professionnels de santé - Lévothyrox® (levothyroxine) comprimés sécables nouvelle formule : suivi des patients à risque pendant la période de transition [En ligne]. 2017. [Cité le 25/09/19]. Disponible sur

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/26c6fe987bcf7c9d6b211ec3fbcec9cb.pdf

Site internet n°21. ANSM. Contrôles de la nouvelle formule de Lévothyrox® [En ligne]. 2017. [Cité le 16/03/20] Disponible sur

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2559fd4eaf95312fbc1ab9e9c1435df1.pdf

Site internet n°22. ANSM. RCP Lévothyrox® 125 µg [En ligne]. 2014. [Cité le 15/03/20]. Disponible sur <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0250818.htm>

Site internet n°23. Base de données publique des médicaments. RCP Lévothyrox® 100 µg [En ligne]. 2019. [Cité le 15/03/20]. Disponible sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68416845&typedoc=R#RcpListeExcipients>

Site internet n°24. ANSM. Glossaire de l'ANSM [En ligne]. [Cité le 15/03/20]. Disponible sur [https://www.ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/E#term_25552](https://www.ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/E#term_25552)

Site internet n°25. EMA. Annex to the European Commission guideline on « Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use » [En ligne]. 2019.

[Cité le 15/03/20]. Disponible sur https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_en.pdf

Site internet n°26. Ameli. Intolérance au lactose : définition et symptômes [En ligne]. 2019. [Cité le 15/03/20]. Disponible sur <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/intolerance-lactose/definition-symptomes>

Site internet n°27. ANSM. Rapport de l'état des lieux de l'utilisation de la lévothyroxine en France en Octobre 2013 [En ligne]. 2013. [Cité le 15/03/20]. Disponible sur https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2771abb19e99145678d17afb57c5ae0d.pdf

Site internet n°28. ANSM. Notes d'analyse sur les données des excipients (mannitol et acide citrique) [En ligne]. 2017. [Cité le 15/03/20]. Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7751ed2213d09387c6dbe72d65682ce0.pdf

Site internet n°29. FDA. Mannitol [En ligne]. 2019. [Cité le 15/03/20]. Disponible sur <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/?set=SCOGS&sort=Sortsubstance&order=ASC&startrow=1&type=basic&search=mannitol>

Site internet n°30. FDA. Acide citrique [En ligne]. 2019. [Cité le 15/03/20]. Disponible sur <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/?set=SCOGS&sort=Sortsubstance&order=ASC&startrow=1&type=basic&search=citric%20acid>

Site internet n°31. FDA. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [En ligne]. 2019. [Cité le 15/03/20]. Disponible sur <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=184.1033>

Site internet n°32. ANSM. Contrôles de la nouvelle formule de Lévothyrox® [En ligne]. 2017. [Cité le 16/03/20] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2559fd4eaf95312fbc1ab9e9c1435df1.pdf

Site internet n°33. ANSM. Qu'est-ce que la biodisponibilité et la bioéquivalence ? [En ligne]. 2016. [Cité le 16/03/20] Disponible sur

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4662cc38f128ef431f31decf55ec3bfd.pdf

Site internet n°34. ANSM. Etude de bioéquivalence Lévothyrox® ancienne et nouvelle formule [En ligne]. 2017. [Cité le 16/03/20] Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3606e51c6c64f05e25565a3c5bf840b7.pdf

Site internet n°35. ANSM. Résumé de l'article New levothyroxine formulation meeting 95-105% specification over the whole shelf-life : results from two pharmacokinetic trials [En ligne]. 2016. [Cité le 16/03/20]. Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e58400c0170817ab23b29ab4440e2fdc.pdf

Site internet n°36. ANSM. Etude de proportionnalité Lévothyrox® ancienne et nouvelle formule [En ligne]. 2017. [Cité le 16/03/20]. Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/78f167b038ed51b63acbf079475ed2a3.pdf

Site internet n°37. ARS. La gestion opérationnelle des situations sanitaires exceptionnelles [En ligne]. 2017. [Cité le 25/09/19]. Disponible sur <https://www.ars.sante.fr/la-gestion-operationnelle-des-situations-sanitaires-exceptionnelles>

Site internet n°38. Ministère des solidarités et de la santé. Organisation de la veille et sécurité sanitaire (VSS) [En ligne]. 2019. [Cité le 16/03/20]. Disponible sur <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/securite-sanitaire/article/organisation-de-la-veille-et-securite-sanitaire-vss>

Site internet n°39. Ministère des solidarités et de la santé. Veille, alerte, surveillance, application au champ du médicament [En ligne]. 2011. [Cité le 16/03/20]. Disponible sur https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Veille_alerte_surveillance_application_au_champ_du_medicament_-_Institut_de_veille_sanitaire_InVS_.pdf

Site internet n°40. Ministères des solidarités et de la santé. Qu'est-ce qu'un événement sanitaire indésirable ? [En ligne]. 2018. [Cité le 16/03/20]. Disponible sur <https://solidarites->

sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/article/qu-est-ce-qu-un-evenement-sanitaire-indesirable

Site internet n°41. Légifrance. Code de la santé publique ; Loi n°93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament [En ligne]. 1993. [Cité le 16/03/20]. Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000178299/?isSuggest=true>

Site internet n°42. Sénat. Le Réseau national de santé publique (RNSP) [En ligne]. 1998. [Cité le 16/03/20]. Disponible sur <https://www.senat.fr/rap/197-089-2/197-089-25.html>

Site internet n°43. Légifrance. Code de la santé publique ; Loi n°98-535 du 1 juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme [En ligne]. 1998. [Cité le 16/03/20]. Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000573437/?isSuggest=true>

Site internet n°44. Légifrance. Loi n° 97-1164 du 19 décembre 1997 de financement de la sécurité sociale pour 1998 [En ligne]. 1998. [Cité le 17/03/20]. Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGIARTI000006757333/1998-07-02/>

Site internet n°45. Légifrance. Décret n° 2002-299 du 1er mars 2002 relatif à l'organisation et au fonctionnement de l'Agence française de sécurité sanitaire environnementale et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) [En ligne]. 2002. [Cité le 23/11/20]. Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000775983>

Site internet n°46. Légifrance. Code de la santé publique ; Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé [En ligne]. 2002. [Cité le 23/11/20]. Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000227015/>

Site internet n°47. Légifrance. Code de la santé publique ; articles L1413-8 à L1413-12 [En ligne]. 2002. [Cité le 16/03/20] Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000006686977/2002-03-05>

Site internet n°48. Sénat. La France et les Français face à la canicule : les leçons d'une crise [En ligne]. 2004. [Cité le 23/11/20]. Disponible sur <https://www.senat.fr/rap/r03-195/r03-195.html>

Site internet n°49. Légifrance. Code de la santé publique ; Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique [En ligne]. 2004. [Cité le 16/03/20]. Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000787078/>

Site internet n°50. Légifrance. Rapport au Président de la République relatif à l'ordonnance n° 2005-1087 du 1er septembre 2005 relative aux établissements publics nationaux à caractère sanitaire et aux contentieux en matière de transfusion sanguine [En ligne]. 2005. [Cité le 23/11/20]. Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000812816?tab_selection=all&searchField=ALL&query=afset+2005&searchProximity=&searchType=ALL&isAdvancedResult=&isAdvancedResult=&typePagination=DEFAULT&pageSize=10&page=1&tab_selection=all#all

Site internet n°51. Ministère des solidarités et de la santé. Loi HPST (hôpital, patients, santé, territoires) [En ligne]. 2017. [Cité le 23/11/20]. Disponible sur <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/financement/financement-des-etablissements-de-sante-10795/financement-des-etablissements-de-sante-glossaire/article/loi-hpst-hopital-patients-sante-territoires>

Site internet n°52. Ministère des solidarités et de la santé. La veille et l'alerte sanitaires en France. Rapport de l'InVS de 2011 [En ligne]. 2011. [Cité le 23/11/20]. Disponible sur https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_veille_alerte_sanitaire_France.pdf

Site internet n°53. Haut Conseil de la Santé Publique. Evaluation du programme national de sécurité des patients 2013-2017. [En ligne]. 2018. [Cité le 23/11/20]. Disponible sur <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=677>

Site internet n°54. Légifrance. Code de la santé publique. Article D1421-1 [En ligne]. 2014. [Cité le 6/12/20]. Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028728022/

Site internet n°55. Académie Nationale de Médecine. La direction générale de la santé aujourd'hui. [En ligne]. 2006. [Cité le 6/12/20]. Disponible sur <https://www.academie-medecine.fr/la-direction-generale-de-la-sante-aujourd'hui-dgs/>

Site internet n°56. Ministère des solidarités et de la santé. Organisation de la direction générale de la santé [En ligne]. 2019. [Cité le 6/12/20]. Disponible sur <https://solidarites->

sante.gouv.fr/ministere/organisation/organisation-des-directions-et-services/article/organisation-de-la-direction-generale-de-la-sante-dgs

Site internet n°57. Légifrance. Arrêté du 6 avril 2016 portant sur l'organisation de la direction générale de la santé [En ligne]. 2016. [Cité le 6/12/20]. Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000032378113/>

Site internet n°58. Haut Conseil de la santé publique [En ligne]. 2020. [Cité le 6/12/20]. Disponible sur <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Hcsp#80>

Site internet n°59. Ministère des solidarités et de la santé. Organisation de la veille et de la sécurité sanitaire (VSS). Panorama des acteurs du système de sécurité sanitaire (2019) [En ligne]. 2019. [Cité le 24/11/20]. Disponible sur https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/acteursdudispositif_secusan-2019.pdf

Site internet n°60. Légifrance. LOI n° 2007-294 du 5 mars 2007 relative à la préparation du système de santé à des menaces sanitaires de grande ampleur [En ligne]. 2007. [Cité le 6/12/20]. Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000461266>

Site internet n°61. Santé publique France. A propos [En ligne]. 2019. [Cité le 6/12/20]. Disponible sur <https://www.santepubliquefrance.fr/a-propos>

Site internet n°62. ANSES. Les missions de l'Agence [En ligne]. 2020. [Cité le 6/12/20]. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/content/les-missions-de-lagence>

Site internet n°63. ASN. Présentation de l'ASN [En ligne]. 2019. [Cité le 6/12/20]. Disponible sur <https://www.asn.fr/L-ASN/Presentation-de-l-ASN>

Site internet n°64. IRSN. Présentation [En ligne]. 2019. [Cité le 6/12/20]. Disponible sur https://www.irsn.fr/FR/IRSN/presentation/Pages/Presentation.aspx#.YC_CcHnjJPY

Site internet n°65. Agence de la biomédecine. Découvrir l'agence [En ligne]. 2019. [Cité le 6/12/20]. Disponible sur <https://www.agence-biomedecine.fr/Découvrir-l-Agence>

Site internet n°66. EFS. Comment est organisé le don de sang [En ligne]. 2020. [Cité le 6/12/20]. Disponible sur <https://dondesang.efs.sante.fr/comprendre/comment-est-organise-le-don-de-sang>

Site internet n°67. HAS. La HAS en bref [En ligne]. 2020. [Cité le 6/12/20]. Disponible sur https://www.has-sante.fr/jcms/c_452559/fr/la-has-en-bref

Site internet n°68. HAS. Organisation de la HAS [En ligne]. 2018. [Cité le 6/12/20]. Disponible sur https://www.has-sante.fr/jcms/c_412227/fr/organisation-de-la-has

Site internet n°69. HAS. Missions de la HAS [En ligne]. 2018. [Cité le 6/12/20]. Disponible sur https://www.has-sante.fr/jcms/c_1002212/fr/missions-de-la-has

Site internet n°70. ANSM. Accueil [En ligne]. 2020. [Cité le 6/12/20]. Disponible sur <https://www.ansm.sante.fr/>

Site internet n°71. ANSM. Nouvelle organisation de l'ANSM [En ligne]. 2021. [Cité le 21/02/21]. Disponible sur [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Organisation/L-organisation-interne/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Organisation/L-organisation-interne/(offset)/0)

Site internet n°72. ARS. Qu'est-ce qu'une agence régionale de santé [En ligne]. 2019. [Cité le 06/12/20]. Disponible sur <https://www.ars.sante.fr/quest-ce-quune-agence-regionale-de-sante>

Site internet n°73. ARS. La gouvernance des agences régionales de santé [En ligne]. 2018. [Cité le 06/12/20]. Disponible sur <https://www.ars.sante.fr/la-gouvernance-des-agences-regionales-de-sante>

Site internet n°74. ARS. Les plans régionaux de veille et sécurité sanitaire [En ligne]. 2017. [Cité le 06/12/20]. Disponible sur <https://www.ars.sante.fr/les-plans-regionaux-de-veille-et-securite-sanitaire?parent=4070>

Site internet n°75. ARS. La préparation régionale aux situations sanitaires exceptionnelles [En ligne]. 2017. [Cité le 06/12/20]. Disponible sur <https://www.ars.sante.fr/la-preparation-regionale-aux-situations-sanitaires-exceptionnelles>

Site internet n°76. ANSM. Organisation de la pharmacovigilance nationale [En ligne]. 2017. [Cité le 6/12/20]. Disponible sur [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)

Site internet n°77. EUR-Lex. Directive 65/65/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités

pharmaceutiques [En ligne]. 1965. [Cité le 6/12/20]. Disponible sur <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31965L0065>

Site internet n°78. Légifrance. Code de la santé publique. Commission nationale de pharmacovigilance. Articles R5144-9 à R5144-13 [En ligne]. 1995. [Cité le 6/12/20]. Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000006800577/1995-03-14>

Site internet n°79. EUR-Lex. Directive 93/39/CEE du Conseil du 14 juin 1993 modifiant les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE concernant les médicaments. Article 29 bis et ter [En ligne]. 1993. [Cité le 6/12/20]. Disponible sur <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/TXT/?uri=CELEX:31993L0039>

Site internet n°80. Réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance. Les missions des CRPV [En ligne]. 2018. [Cité le 8/12/20]. Disponible sur <https://www.rfcrpv.fr/la-pharmacovigilance/les-missions-des-crpv/>

Site internet n°81. Epi-phare. Conséquences du passage à la nouvelle formule du Lévothyrox® en France [En ligne]. 2019. [Cité le 8/12/20]. Disponible sur <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/consequences-du-passage-a-la-nouvelle-formule-du-levothyrox-en-france/>

Site internet n°82. ANSM. Rapport final du 25/01/2018 [En ligne]. 2018. [Cité le 8/12/20]. Disponible sur [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Levothyrox-et-medicaments-a-base-de-levothyroxine/A-quoi-servent-les-medicaments-contenant-de-la-levothyroxine/\(offset\)/0#etude](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Levothyrox-et-medicaments-a-base-de-levothyroxine/A-quoi-servent-les-medicaments-contenant-de-la-levothyroxine/(offset)/0#etude)

Site internet n°83. Rapport du 10/10/2017 [En ligne]. 2017. [Cité le 8/12/20]. Disponible sur <https://www.ansm.sante.fr/content/download/111053/1407189/version/1/file/Rapport-Levothyrox-PV-oct-2017.pdf>

Site internet n°84. ANSM. Rapport du 04/07/2018 [En ligne]. 2018. [Cité le 8/12/20]. Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/content/download/146439/1931979/version/2/file/Rapport_Levothyrox_CT-06-07-2018.pdf

Site internet n°85. ANSM. Rapport d'expertise présenté en Comité technique de pharmacovigilance le 06/07/18 [En ligne]. [Cité le 8/12/20]. Disponible sur

https://www.ansm.sante.fr/content/download/146441/1931993/version/2/file/Rapport_Levothyrox_CT-06-07-2018_Enquete-Etendue.pdf

Site internet n°86. ANSM. Enquête officielle sur les spécialités à base de Lévothyroxine présenté au Comité Scientifique Permanent de Surveillance et Pharmacovigilance de 28 janvier 2020 [En ligne]. 2020. [Cité le 8/12/20]. Disponible sur <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-a-base-de-levothyroxine-l-ANSM-publie-les-dernieres-donnees-issues-de-l-enquete-de-pharmacovigilance-Point-d-information>

Site internet n°87. 87 ANSM. Lévothyrox et médicaments à base de lévothyroxine [En ligne]. 2020. [Cité le 11/12/20]. Disponible sur [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Levothyrox-et-medicaments-a-base-de-levothyroxine/A-quoi-servent-les-medicaments-contenant-de-la-levothyroxine/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Levothyrox-et-medicaments-a-base-de-levothyroxine/A-quoi-servent-les-medicaments-contenant-de-la-levothyroxine/(offset)/0)

Site internet n°88. ANSM. Arrêt de distribution de Euthyrox, document d'accompagnement à la substitution du traitement à base de lévothyroxine [En ligne]. 2020. [Cité le 11/12/20]. Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/content/download/177479/2320201/version/2/file/20200811_Fiche_pratique_Euthyrox-HD.pdf

Site internet n°89. ANSM. Recherche des impuretés élémentaires dans les spécialités commercialisées en France à base de lévothyroxine [En ligne]. 2018. [Cité le 11/12/20]. Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/content/download/115643/1463409/version/2/file/NS-levothyroxine_feb2018-2.pdf

Site internet n°90. ANSM. Recherche de butylhydroxytoluène (BHT) dans les spécialités LEVOTHYROX et EUTHYROX 150 mg, comprimés sécables [En ligne]. 2018. [Cité le 11/12/20]. Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/content/download/140535/1860539/version/2/file/BHT-Euthyrox-Levothyrox-Note-synthese2018_2.pdf

Site internet n°91. ANMS. Recherche de dextrothyroxine dans les spécialités LEVOTHYROX et EUTHYROX, comprimés sécables [En ligne]. 2018. [Cité le 11/12/20].

Disponible sur

https://www.ansm.sante.fr/content/download/146365/1931087/version/1/file/Note_synthese_ANSM_18A0389_juillet2018.pdf

Site internet n°92. LEEM (Les entreprises du médicament). La falsification de médicaments [En ligne]. 2020. [Cité le 13/12/20]. Disponible sur <https://www.leem.org/la-falsification-de-medicaments>

Site internet n°93. Légifrance. Code de déontologie médicale. Article 35 [En ligne]. 1995. [Cité le 15/03/21]. Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006680538/1995-09-08

Site internet n°94. Ministère des Solidarités et de la Santé. La semaine de la sécurité des patients – SSP [En ligne]. 2020. [Cité le 05/04/21] Disponible sur <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/semaine-de-la-securite-des-patients/SSP-428373>

Site internet n°95. ARS Normandie. Réseau de vigilances et d'appui [En ligne]. 2018. [Cité le 05/04/21]. Disponible sur <https://www.normandie.ars.sante.fr/reseau-de-vigilances-et-dappui>

Site internet n°96. Hôpitaux universitaires de Marseille. Historique de la pharmacovigilance. [En ligne]. 2021. [Cité le 06/04/21]. Disponible sur <http://fr.ap-hm.fr/site/crpv-mc/pharmacovigilance/historique>

Site internet n°97. ARS Normandie. Elaboration du PRS normand [En ligne]. 2021. [Cité le 06/04/21]. Disponible sur <https://www.normandie.ars.sante.fr/elaboration-du-prs-normand>

Site internet n°98. ARS Normandie. Le point focal régional [En ligne]. 2018. [Cité le 06/04/21]. Disponible sur <https://www.normandie.ars.sante.fr/le-point-focal-regional>

Site internet n°99. Ma RTS. La nouvelle version controversée du médicament Euthyrox arrive en Suisse [En ligne]. 2018. [Cité le 19/04/21]. Disponible sur <https://www.rts.ch/info/sciences-tech/9428732-la-nouvelle-version-controversee-du-medicament-euthyrox-arrive-en-suisse.html>

Site internet n°100. Sciences et Avenir. Nouveau Levothyrox en Suisse: après la peur, l'indifférence [En ligne]. 2018. [Cité le 19/04/21]. Disponible sur

https://www.sciencesetavenir.fr/sante/nouveau-levothyrox-en-suisse-apres-la-peur-l-indifference_129926

Serment de GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confères si je manque à mes engagements.



GIULIANI Claire

Crise sanitaire : de la genèse à la gestion, le point de vue du pharmacien d'officine.

Exemple du Lévothyrox®

Th. D. Pharm., Rouen, 2021, 175 p.

RESUME

En mars 2017, le laboratoire Merck change la formulation du Lévothyrox®, un médicament à marge thérapeutique étroite utilisé par près de 3 millions de français, alors en position de monopole. Ce changement, effectué à la demande de l'ANSM, vise à améliorer la stabilité de la formulation du médicament en supprimant le lactose et en le remplaçant par du mannitol et de l'acide citrique.

Suite à ce changement, à l'été 2017, après une parution dans les médias, une explosion des déclarations d'effets indésirables se produit dans les différents CRPV français. Il s'en suit une exposition médiatique de masse et de nombreuses plaintes de patients. Des enquêtes à différents niveaux (pharmacovigilance, pharmaco-épidémiologie, bioéquivalence, toxicité, qualité) sont menées à la demande de l'ANSM. Celles-ci ne révèlent aucun défaut de la nouvelle formule et ne met pas en évidence de profils particuliers d'effets indésirables. De nouvelles alternatives thérapeutiques sont mises en place à partir d'octobre 2017, moment à partir duquel, on voit le nombre de déclarations diminuer.

Grace à une étude réalisée auprès des pharmaciens d'officine de Seine Maritime et de l'Eure, nous exposons dans ce travail, leur vécu à l'officine lors de cette crise, après avoir rappelé l'organisation du système de veille sanitaire français et son évolution au fur et à mesure des scandales sanitaires marquants. Enfin, nous présenterons les réflexions qu'une crise sanitaire nous amène à avoir dans un souci d'amélioration de sa gestion, voire de sa prévention au quotidien.

MOTS CLES : Crise sanitaire – Pharmacovigilance – Lévothyrox – Communication – Veille sanitaire

JURY

Président : Mme SKIBA Malika, Maître de Conférences des Universités

Membres : Mme MASSY Nathalie, Docteur en Médecine

Mme GUERARD-DETUNCQ Cécile, Docteur en Pharmacie et Professeur associé Universitaire

DATE DE SOUTENANCE : 7 mai 2021