



Union des Papillons

Mme Annie Notelet
Porte Parole du groupe Union des Papillons
24 Sentier de la place d'Anzin, A13
59300 Valenciennes
06 81 24 20 27
nann1602@aol.com

Destinataires :

Madame Agnès Buzyn, Ministre de la Santé
Monsieur Patrick Bouet, président du Conseil National de l'Ordre des Médecins
Madame Carine Wolf-Thal, présidente du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens,
Copies adressées aux Conseils Départementaux de l'Ordre des Médecins et des Pharmaciens

Le 03 juillet 2018

Objet : Interrogations suite à notre RV du 31/05/18 au Ministère de la Santé et mise en garde à l'attention de l'Ordre des médecins et des pharmaciens quant à la responsabilité que certains voudraient leur imputer dans le scandale du Levothyrox®, sur la communication, sur la déclaration de pharmaco-vigilance, sur le suivi et les switches vers d'autres alternatives.

Etaient présentes :

- Annie Notelet, porte-parole de l'Union Des Papillons, retraitée de l'éducation nationale.
- Le Dr Catherine Noël, angiologue à Pace, Membre du Conseil Départemental de l'Ordre du Département 35 , conseiller scientifique de l'AFMT et membre actif du Collectif Breton Nf Levo Breizh.
- Aline Bonanno : administratrice de l'Union des Papillons et porte-parole du collectif Rhône-Alpes
- Eve Ehanno : Collaboratrice de la Lettre Europe
- Elise Carboullec : Assistante Médico-Légale, administratrice de l'Union des Papillons, représentante 22 du collectif breton Nf Levo Breizh,.
- Christine Froment Sevellec : responsable du collectif Champagne Ardennes.
- Sylvie Chereau : victime combative du Levothyrox et lanceuse d'alerte en Occitanie

Madame la Ministre, Mesdames, Messieurs les Docteurs,

Le 31 mai 2018, notre délégation s'est rendue au Ministère de la Santé aux fins d'un entretien avec Mme Anne Claire Amprou, Directrice Générale Adjointe de la Santé. Nous la remercions vivement de nous avoir accordé ce rendez-vous.

Notre ambition était l'obtention de la reconnaissance de la crise sanitaire.

Vous retrouverez ci-joint un rappel historique des faits (**annexe 1**)

Analyse de notre entretien :

1 - A l'évocation de la reconnaissance d'une crise sanitaire, Mme Amprou nous affirme qu'au sens large, une telle crise n'existe pas ! Nous en sommes très étonnées, car nous étions reçues au CORUSS, Centre Opérationnel de Réception et de Régulation des Urgences Sanitaires et Sociales, et plus précisément dans la salle de cellule de décision : dont photos ci-dessous



Or, vue la situation sanitaire et sociale et le tableau symptomatique présenté par les malades depuis des mois voire depuis plus d'un an, y compris avec les alternatives progressivement mises en place dans un chaos total et sans contrôle malgré les risques de la lévothyroxine, médicament à marge thérapeutique étroite, de quelle façon convient-il de qualifier la situation, si ce n'est pas une crise ? Et quelles sont alors pour notre Etat, les caractéristiques qui permettraient de la décréter ? (annexe 2)

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur la symptomatologie présentée, laquelle évoque de sérieux déséquilibres, déjà vécus lors des tentatives antérieures d'introduction de génériques, pouvant traduire une biodisponibilité hétérogène de la molécule active !

Bien au-delà de la période de glissement minimale d'environ deux mois, nécessaire lors de toute migration d'une formule à une autre, des malades dont les analyses restaient souvent dans les normes des laboratoires (trop larges en France), ont présenté des signes pouvant évoquer une thyrotoxicose avec cardio-thyroïse (tachyarythmie, sueurs, perte de poids, insomnies, augmentation globale du métabolisme basal, etc..) et inversement de myxœdème (état dépressif, bradycardie, fatigue, chute de cheveux, prise de poids, gonflement des tissus, douleurs diffuses, crampes musculaires, myasthénie, myalgies perturbations des bilans hépatiques voire rénaux, diminution globale du métabolisme basal etc..) Fait nouveau et aberrant, chez certains patients les deux extrêmes se combinent, laissant certains médecins très interrogatifs et d'autres dans le déni total. En effet, comment ne pas s'interroger quand certaines biologies évoquent un surdosage ou une normalité alors que les signes physiques décrits et ressentis par les victimes correspondent à un sous-dosage voire les deux ? Nous précisons que selon l'enquête nationale de pharmacovigilance de l'ANSM publiée le 30.01.18, plus de 67% des patients ayant fait un signalement présentaient une TSH normale.

Cette affaire comporte beaucoup de zones d'ombre pour lesquelles nous souhaiterions un éclaircissement et surtout une étude indépendante sérieuse.

2- A la question : une vraie étude clinique de cas est-elle envisagée ? : Mme Amprou nous annonce une étude randomisée double aveugle : Quid ?

Pour quelle raison lancer une nouvelle étude en double aveugle - puisque, sauf erreur de notre part, cette dernière a déjà été entreprise deux fois :

- La première fois lors des tests précités sur 200 volontaires.
- La deuxième sur les cobayes que nous sommes devenus à notre insu.

Cette étude a-t-elle débuté et quelle est ou sera cette fois la marge de manœuvre ? Une vraie étude pharmacocinétique et dynamique n'est-elle pas envisageable ?

Par ailleurs, nous rappelons que la Société Savante d'Endocrinologie avait publié en 2008 une position très ferme¹ où elle encourageait pour la lévothyroxine, l'application de méthodes d'évaluation de bioéquivalence thérapeutique, chez des sujets ne produisant aucune hormone endogène, c'est-à-dire, ceux ayant subi une ablation totale de la thyroïde. Cette Société demandait de ne pas conclure à la bioéquivalence de deux produits, non testés selon cette méthode. Recommandations faites également par le Pr William ROSTENE, neuro-endocrinologue directeur de recherche émérite à l'INSERM, président de la Société de biologie depuis 2012, et par le Dr Pierre Alain VITTE pharmacologue (publiées le 24.05.18 sur le site d'investigation « les Jours »²

Malgré notre statut de simples patients, nous joignons en annexe 3 un rappel sur le mode d'action des médicaments (paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques).

¹ <https://www.endocrine.org/advocacy/priorities-and-positions/bioequivalence-of-sodium-levothyroxine.pdf>

² <https://lesjours.fr/obsessions/levothyrox/ep6-interview-vitte/>

3 - A la question : combien de victimes ont migré vers une alternative ou s'approvisionnent via les pays frontaliers ? Mme Amprou nous répond qu'à la lecture de son rapport, 2.7 millions de malades vont bien sous la nouvelle formule, ce qui correspondrait à environ 10% de victimes. Dans ses derniers communiqués, le Ministère parle de 500.000 patients qui seraient passés à une alternative. Ici nous sommes déjà bien éloignés des 0.7% de possibles déséquilibres retenus après la simple étude de bioéquivalence.

Nous vous invitons à prendre connaissance **en annexe 4**, d'une analyse des statistiques de ventes et de consommation des médicaments à base de lévothyroxine en France en 2017.

* Part de la consommation du Levothyrox nouvelle formule au 4ème trimestre 2017 vs. trimestres 1 à 3.

* Evolution des ventes de Levothyrox: 4ème trimestre 2017 vs. trimestres 1 à 3

* Evolution des ventes de lévothyroxine (toutes spécialités) 4ème trimestre 2017 vs. trimestres 1 à 3

Ces graphiques établis par l'association Vivre sans Thyroïde, calculés à partir des chiffres de l'Assurance Maladie de mars 2018³, tendent à prouver que près d'un million de malades sur 3 millions ont été contraints de migrer vers une alternative de traitement.

Face à ces graphiques très parlants et aux doléances des nombreux malades, nous nous étonnons de la position du Ministère de la Santé qui juge « positif » le rapport bénéfices/risques

4 - Autre point qui nous amène à nous rapprocher de l'Ordre des Médecins et des Pharmaciens : le manque d'information : Mme Amprou en impute la responsabilité aux professionnels de santé !

Notamment, les médecins et les pharmaciens n'auraient pas transmis les mises en garde ! Pourquoi n'ont-ils pas vu passer l'information ? Il est cependant admis qu'il s'agit d'un système d'information obsolète nécessitant une amélioration type Warning ! Ne fallait-il pas y songer avant ? Et y remédier depuis ?

Une lettre ouverte⁴ dénonçant le manque d'information a été adressée à Madame La Ministre de la Santé par l'Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officines : USPO. Ces professionnels de santé s'indignaient d'avoir été informés du retour provisoire de l'ancienne formule, par les médias ! **(annexe 5)**

En date du 12/10/17, les médecins ont reçu des directives du CNOM⁵:

- **Une fiche pratique**
- **Une conduite à tenir pour la rédaction des certificats médicaux demandés.**
- **Un communiqué ANSM**

5 - Concernant la pharmacovigilance : il nous semble que les médecins, l'Etat et les pouvoirs publics ont failli à leur devoir d'assistance. Le site destiné aux signalements n'est pas à la portée de tous ! Certaines victimes maîtrisent mal l'outil informatique, d'autres ne disposent pas de connexion internet par choix, par manque de moyens ou de services. Que penser des résidents en EPA ou EHPAD ? Nous souhaiterions donc qu'un document **papier** destiné à cette catégorie **soit remis** à tous les professionnels de santé !

Le défaut d'information, de formation, de communication, les qualificatifs des professeurs « es Nocebo », ont porté atteinte à l'intégrité des victimes et **nous nous étonnons du blocage du compteur pharmacovigilant à la date du 13/11/17 !**

Nous notons cependant en date du **18/05/18** deux documents de l'ANSM destinés aux professionnels (médecins et pharmaciens) :

- l'un concernant la diversification de l'offre thérapeutique : professionnels
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Diversification-de-l-offre-de-specialites-a-base-de-levothyroxine-Point-d-Information>
- l'autre à remettre aux patients :
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2479bdcbbdc079565755693caddfb404e.pdf

³ Source Medic'Am 2017 - 12/03/2018 : www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications

⁴ <https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/22997-Levothyrox-pharmaciens-colere-Agnes-Buzyn>

⁵ <http://www.ordmed31.org/actualites/article/levothyrox-certificat-medical>

6 - Concernant la traçabilité : Mme Amprou nous indique que tout est fait dans les règles de l'art !

Pourquoi alors, comme l'exigent maintenant les malades, ne sommes-nous pas informés ?

Où et selon quel procédé la molécule active est-elle produite ?

Où et comment est-elle mise sous blister ?

Il y a des différences d'un pays à un autre.

Une visite sur le site de l'ANSM ne nous a malheureusement pas permis de trouver des réponses à nos interrogations de patients consommateurs éclairés et ayant perdu toute confiance dans le système sanitaire tel qu'il est géré actuellement.

La théorie selon laquelle tout serait fabriqué dans la même usine de Darmstadt ne nous semble pas conforme à la réalité !

La lévothyroxine est une substance très sensible et il faut des années pour que le processus de production fonctionne impeccablement aux fins d'éviter des erreurs de charge. La substance active en soit très stable, mais son traitement est très délicat. Sensibilité à l'oxygène, à la lumière, à la température ambiante, aux matériaux comme le plastique ou l'acier présents sur toutes les machines de production. Elle est très réactive et peut facilement se radicaliser. La qualité, le succès économique ou l'échec éventuel du médicament, dépendent du processus de fabrication. Bien des choses peuvent mal se passer, notamment lors de la combinaison de la substance active avec les excipients, lesquels peuvent avoir une grande influence sur le produit. Nous rajoutons que la stabilité du médicament dépend aussi de la formule correcte et des matières premières utilisées. Des formules similaires de producteurs différents peuvent avoir des effets différents. L'analytique est aussi un défi. Le conditionnement est très exigeant, parfois à la limite de la sensibilité des appareils d'analyse. La production du médicament doit être impeccable, sans faute, la qualité du personnel doit être assurée à 100%. L'échéance du produit est également un facteur important et la production doit être organisée de telle sorte que le médicament ne doit pas être entreposé durant des mois.

En annexe 6 nous évoquerons rapidement la prise en charge du même type de problème posé par le Eltroxin et la réactivité du gouvernement israélien comparativement aux mesures prises en France alors bien même qu'à **J + un an, un million de victimes, voire plus, ont migré vers une alternative pas toujours efficace ! Est-il permis dans ces conditions, d'envisager une généralisation européenne ?**

Nous demandons l'avis de spécialistes notamment aux fins d'éliminer une éventuelle rhabdomyolyse secondaire à une hypothyroïdie mal substituée. Même si ce phénomène est rare, un lien entre cette formule et une thérapeutique hypolipidémiante par statines pourrait accélérer cet EI grave. Vu la situation actuelle, notre interrogation semble légitime !

En annexe 7 nous insérons le tableau des alternatives mises en place par les comités de suivi depuis octobre 2017, (n'est ce pas ici la preuve des difficultés rencontrées avec le Levothyrox nouvelle formule ?)

En annexe 8 nous récapitulons les hypothèses actuellement évoquées pour expliquer les effets indésirables.

De facto, dans l'intérêt public, et notamment suite aux révoltantes conclusions rendues le 18/12/17 par le médecin et député Jean-Pierre Door auprès de la Commission des Affaires Sociales de l'Assemblée nationale (résumé ci-dessous), nous sollicitons des réponses :

*« La crise du Levothyrox résulte en partie du fait que les signaux d'alerte n'ont pas été bien pris en compte, en particulier les « signaux faibles ». (...) Il aurait été souhaitable que l'ANSM active un dispositif spécifique de pharmacovigilance dès l'introduction de la nouvelle formule du Levothyrox, compte tenu de l'importance du public concerné. L'ANSM m'a indiqué qu'elle réformait son service de communication pour mettre en place une cellule de veille, chargée de détecter les signaux faibles sur Internet et d'apporter une réaction rapide de modération, **en répondant directement aux internautes qui répandraient des rumeurs infondées.** Le monde dans lequel s'exerce la médecine a changé (...) Les pratiques doivent donc évoluer et les médecins et les pharmaciens doivent apprendre à communiquer en continu **pour éviter que la vox populi remplace le colloque singulier entre le patient et son médecin** »*

- Pour que chaque victime soit respectée dans son intégralité, sans aucune atteinte à son intégrité physique et psychique.
- Pour que chaque victime puisse faire une déclaration de pharmacovigilance en ligne ou par voie postale. Il ne s'agit ici ni d'un effet nocebo ni d'un temps d'ajustement de posologie.
- Pour que toutes les doléances réelles soient enfin entendues et écoutées à l'Assemblée Nationale et au Sénat.
- Pour que cette formulation désastreuse n'agraine pas toute l'Europe.
- Pour que l'ancienne formule du Levothyrox, celle qui convenait à presque tous, fasse son retour ou qu'elle soit reproduite par un autre laboratoire.
- Pour que toute la lumière soit faite sur ce scandale, compte tenu de la fréquence des incidents rapportés, lesquels interpellent sur la bioéquivalence entre les deux formules. Des tests, pratiqués sur des sujets sains a fortiori concernant un médicament majeur, nécessaire à la survie et à marge thérapeutique étroite, aux fins de compenser un système endogène défaillant, ne peuvent en rien refléter une biodisponibilité intra individuelle.

Les victimes de ce scandale sanitaire comprennent mal l'appréciation sur le ratio bénéfice/risque du Ministère.

Comment le considérer positif au regard de la crise sanitaire qu'il a provoquée, des effets secondaires non expliqués à ce jour, de l'impact social et économique de sa mise en place ? Il est évident que le ratio est hautement négatif, nos autorités compétentes doivent prendre les mesures qui s'imposent et déclarer dans les meilleurs délais, **un état de crise sanitaire !**

Le principe de précaution concernant un médicament de survie doit prévaloir sur un produit de consommation courante ! L'absence de certitude absolue ne doit pas servir de prétexte pour remettre à plus tard l'adoption de mesures effectives, visant à prévenir un risque majeur !

Nous vous prions, d'agréer, Madame la Ministre, Mesdames, Messieurs les Docteurs l'expression de notre considération respectueuse.

L'union des Papillons⁶



⁶ L'Union des Papillons, créée consécutivement à la crise du Levothyrox, rassemble les malades de différents groupes, pages, collectifs et associations ! Elle passera en septembre « Association de gestion de crises sanitaires ».

Annexe 1 : Petit rappel des faits depuis le printemps 2017 :

« En 2012, sur demande de l'ANSM et après une étude de bioéquivalence qui aujourd'hui étonne chacun de nous, le Laboratoire Merck, a modifié la formulation du Levothyrox® au motif d'une insuffisance de stabilité dans le temps et d'un effet notoire inhérent au lactose. Cette nouvelle formule a été soumise à une étude de bioéquivalence, avec des volontaires sains, mais il n'y eu aucun essai en conditions réelles avec de vrais patients – ce qui aujourd'hui étonne chacun de nous. Si la molécule active est restée inchangée, les excipients ont été modifiés : le lactose a été remplacé par le mannitol et l'acide citrique.

Début avril 2017, sans préavis et aucune alternative sur le marché français (Merck avait le quasi-monopole), le nouveau traitement, dit bioéquivalent suite à deux études pharmacocinétiques, a donc été distribué dans toutes les officines françaises.

Selon les Autorités compétentes et le laboratoire, une lettre d'information aurait été « largement diffusée » or, beaucoup de médecins ou de pharmaciens n'auraient pas reçu (ou pas lu) le mail pharmaco-vigilant peu visible. Cette lettre, tout comme les informations destinées aux patients, publiées sur le site de l'ANSM que (beaucoup de connaissent pas) indiquait « qu'aucun changement n'était attendu pour les patients », et leur conseillait juste de surveiller plus étroitement les seuls « groupes à risques » (femmes enceintes, patients suivis pour un cancer, patients cardiaques, enfants, patients chez qui le dosage avait été difficile à obtenir), en pratiquant un bilan biologique à J+8 semaines.

Ceci est assez étonnant et nous nous permettons de rappeler que le Levothyrox est un médicament à **marge thérapeutique très étroite, ce qui signifie que la dose efficace est à la limite de la dose délétère**. Il s'agit donc ici d'un traitement dont l'équilibre est difficile à atteindre et qui nécessite la plus grande vigilance. **Le défaut d'information est réel et le ministère ne le nie d'ailleurs pas.**

⁷Le Dr Dominique Dupagne explique sur son blog¹ : « *que cette vérification repose sur les caractéristiques de l'absorption du principe actif et non sur son effet organique* » ! *De fait ceci est trompeur car, comment affirmer ainsi que la diffusion dans le sang, sera identique à l'effet biologique sur un individu malade ?*

Concrètement, 200 volontaires en bonne santé ont été recrutés, majoritairement des hommes, alors bien même que plus de 80% des malades sont des femmes : Une moitié a absorbé une forte et unique dose de l'ancienne formule (600 ug), l'autre moitié la nouvelle. Dans les suites, La concentration sanguine en lévothyroxine de chaque groupe a été suivie pendant 72 heures. Une fois le produit éliminé, ce qui prend plusieurs semaines, les groupes ont été inversés et chaque sujet a reçu alternativement les deux médicaments, l'ancien et le nouveau.

Le résultat de cette étude est le suivant : « *la moyenne de l'absorption du nouveau Levothyrox chez les 200 sujets ne diffère que de 0,7%* ». *Depuis quand une moyenne reflète t'elle les variations intra-individuelles ? Ne sommes nous pas tous biologiquement différents ? Des effets positifs ou négatifs peuvent varier de façon importante d'une personne à l'autre notamment lors d'un changement d'excipients*, lesquels, rappelons le, permettent d'assurer la conservation du principe actif, de faciliter la mise en forme et l'administration du médicament, **mais aussi et surtout d'assurer l'acheminement du principe actif vers son site d'action !**

Sur le terrain, les effets indésirables ressentis par les victimes semblent bien éloignés des 0,7% avancés par l'ANSM, ne correspondant qu'à une moyenne de mesures !

De facto, à J + un mois et demi ou deux, des malades, que nous pouvons aujourd'hui qualifier de victimes, ont présenté une symptomatologie nécessitant, moult consultations, examens complémentaires et hospitalisations.

Or, sans égard pour la détresse dans laquelle se trouvaient des milliers de patients, certains ont qualifié **ces manifestations d'effets NOCEBO provoqués par les médias voire d'hystérie collective ! Or Il convient de préciser que ce ne sont pas les médias qui ont alerté les victimes, mais l'inverse !** »

Beaucoup de patients ne savaient même pas que la formule avait changé et attribuaient leurs symptômes à d'autres pathologies avec pour conséquences, nombreuses consultations et examens. Ce n'est que lorsque les médias se sont emparés du sujet, mi-août, qu'ils ont fait le lien entre l'apparition des effets indésirables et le changement de formule.

Les deux enquêtes de pharmacovigilance (dont les résultats ont été publiés le 10 octobre 2017⁸ et le 30 janvier 2018⁹) ont montré qu'une majorité de patients souffraient d'effets indésirables tout en étant biologiquement en euthyroïdie ! Souvent étaient associés, des symptômes d'hypo et d'hyperthyroïdie malgré une TSH normale. Chez un grand nombre, les symptômes cessaient en quelques jours s'ils avaient la possibilité de changer de spécialité (en revenant à l'ancienne formule, notamment l'Euthyrox acheté à l'étranger ou, depuis octobre 2017, importé en France, ou encore en migrant vers les gouttes de L-Thyroxine Serb, voire vers l'une des autres spécialités qui ont été progressivement admises sur le marché français. Voir l'analyse du Vidal¹⁰.

⁷<http://www.atoute.org/n/article359.html>

⁸<http://ansm.sante.fr/content/download/111053/1407189/version/1/file/Rapport-Levothyrox-PV-oct-2017pdf>

⁹<http://ansm.sante.fr/content/download/115249/1458453/version/2/file/Rapport-Levothyrox-CT-30-01-2018.pdf>

¹⁰<https://www.vidal.fr/actualites/22566/nouvelle-formule-de-levothyrox-nombre-totalement-inattendu-de-signalements-d-effets-indesirables>

Annexe 2 : définition de crise sanitaire et rappel de la loi Kouchner :

Une crise sanitaire ne correspond-elle pas comme c'est le cas :

- à un ensemble de phénomènes pathologiques se manifestant de façon brusque et intense et laissant entrevoir un changement délétère dans l'évolution d'une maladie ?
- à une menace pour l'état de santé d'une population ?
- à une situation inédite du risque, dont l'origine peut être médicamenteuse ?
- à un manque d'information qui in fine fait naître le doute chez les professionnels de santé (médecins et pharmaciens) qui pour certains semblent ignorer la dangerosité du passage d'une alternative à une autre, « yoyotant » avec les formulations quand ils les connaissent ou et prescrivant uniquement de la T3 type cynomel à des malades ayant subi une thyroïdectomie totale au risque de les tuer ?
- à des alternatives mises en place en urgence et dont la bioéquivalence n'a pas été établie ?
- à des malades contraints de se fournir à l'étranger sans espoir de remboursement ou qui troquent via les réseaux sociaux, à des tarifs prohibitifs parfois, un médicament dangereux, ou encore commandent une possible poudre de perlimpinpin via des sites peu scrupuleux ?
- à des malades qui en bons soldats ont tenté de tenir et migrent progressivement à J + 1 an vers une alternative, en raison de la persistance d'effets indésirables invalidants, lesquels vont encore devoir subir la difficile et longue migration vers une autre formulation ?
- à une inconnue scientifique reconnue par Madame la Ministre de la Santé, concernant un médicament vital à la survie ?

Pour information, des vies sont actuellement perturbées, réduites à néant sur le plan sanitaire et social, des jeunes de retrouvent dans l'obligation de revoir leurs ambitions professionnelles en raison d'une incapacité physique et psychique à poursuivre certaines voies initialement choisies. Certains médecins sont dans le déni total, prescrivent antidépresseurs, anti-inflammatoires, examens complémentaires, arrêts de travail et adressent les malades en consultation psychiatrique au motif d'une dépression.

Vous voudrez bien trouver ci-dessous la définition des crises sanitaires ainsi qu'un rappel à la loi Kouchner du 4 mars 2002.

Article L3131-1

En cas de menace sanitaire grave appelant des mesures d'urgence, notamment en cas de menace d'épidémie, le ministre chargé de la santé peut, par arrêté motivé, prescrire dans l'intérêt de la santé publique toute mesure proportionnée aux risques courus et appropriée aux circonstances de temps et de lieu afin de prévenir et de limiter les conséquences des menaces possibles sur la santé de la population.

Le ministre peut habilitier le représentant de l'Etat territorialement compétent à prendre toutes les mesures d'application de ces dispositions, y compris des mesures individuelles. Ces dernières mesures font immédiatement l'objet d'une information du procureur de la République.

Le représentant de l'Etat dans le département et les personnes placées sous son autorité sont tenus de préserver la confidentialité des données recueillies à l'égard des tiers.

Le représentant de l'Etat rend compte au ministre chargé de la santé des actions entreprises et des résultats obtenus en application du présent article.

Nous vous rappelons la Loi Kouchner du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, élaborée après de nombreuses concertations, ayant pour objectif de développer la démocratie sanitaire, d'améliorer la qualité du système de santé et de mieux réparer les risques sanitaires :
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000227015&categorieLien=id>

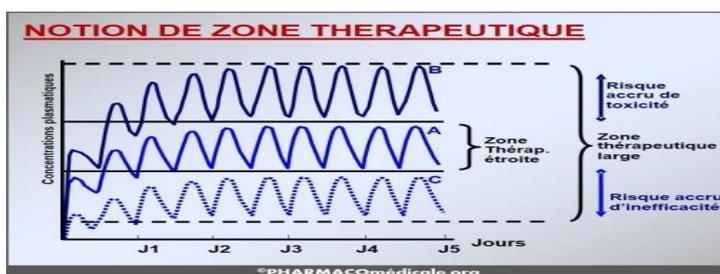
Annexe 3 : Les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques dont dépendent les effets des médicaments :

L'effet des médicaments dépend de paramètres pharmacocinétiques (PK) qui gouvernent sa concentration circulante et de l'effet moléculaire final (intégré à un organe puis à l'organisme entier) que l'on pourra caractériser par une mesure pharmacodynamique (PD). C'est donc un modèle PK-PD qui permet d'intégrer l'ensemble des conditions qui prévalent pour observer l'effet d'un médicament.

Pour pouvoir agir, un médicament doit atteindre sa cible dont l'accès est conditionné par plusieurs étapes dites **ADME** : Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination qui caractérisent cette pharmacocinétique. Au cours de l'assimilation, le compartiment central sanguin est chargé d'échanger avec tous les organes.

Définitions et intérêts des paramètres pharmacocinétiques pour la prescription.

Le schéma posologique choisi pour un médicament a généralement pour but de maintenir les concentrations sanguines dans l'intervalle thérapeutique, c'est à dire dans la zone de concentrations assurant l'effet thérapeutique optimal tout en minimisant le risque d'effets indésirables (figure ci dessous).



Après administration l'évolution des concentrations sanguines dépend :

- des modalités suivantes (voie d'administration, forme galénique, posologie, chronopharmacologie c'est-à-dire le moment d'administration etc...)
- des paramètres pharmacocinétiques qui décrivent, sur un plan quantitatif, le devenir du médicament dans l'organisme. Ces derniers sont déterminés lors du développement clinique des médicaments (études de phase I) dans des groupes homogènes de sujets **mais aussi dans des groupes de sujets ayant des caractéristiques physio-pathologiques variables** (sujets âgés, inhibitions ou inductions enzymatiques, interactions médicaments/environnement, populations physiologiques particulières telles que l'enfant, le sujet âgé, la femme enceinte ou la femme qui allaite ou enfin population pathologiques particulières telles que l'insuffisant rénal, hépatique, ou cardiaque, l'immunodéprimé, le dénutri, l'obèse, le sujet alcoolique ou toxicomane, etc), afin de quantifier l'impact de ces facteurs individuels sur les valeurs des paramètres et donc sur l'évolution des concentrations.

Parmi les principaux paramètres pharmacocinétiques :

- Le volume de distribution représente la capacité d'un médicament à diffuser dans l'organisme; il pourra être modifié par l'obésité ou l'état d'hydratation du patient par exemple.
- La clairance correspond à la capacité de l'organisme à épurer le médicament; elle pourra être modifiée par toute cause affectant l'élimination rénale ou hépatique du médicament.
- La demi-vie est un indicateur de la durée de persistance du médicament dans l'organisme; elle pourra être affectée par des modifications de clairance ou de volume de distribution.
- La biodisponibilité est la fraction de médicament qui atteint la circulation générale après une administration par voie extravasculaire; elle pourra être modifiée par des facteurs affectant l'absorption digestive ou l'effet de premier passage hépatique.

Toute modification des paramètres pharmacocinétiques **sous l'influence des excipients**, de facteurs physiologiques, pathologiques ou environnementaux s'accompagnera de différences dans l'évolution des concentrations. Les causes d'altération de ces paramètres sont très nombreuses. A l'échelle individuelle, la modification de demi-vie aura des conséquences directes sur le délai d'obtention de l'état d'équilibre, l'intervalle d'administration entre deux prises ou le temps nécessaire à l'élimination totale du médicament. **Elle doit être prise en compte pour l'adaptation d'une posologie, particulièrement si l'intervalle thérapeutique est étroit. Lorsque l'un des processus (absorption, distribution, élimination) est modifié par la présence même du médicament, les paramètres pharmacocinétiques peuvent varier dans le temps et les concentrations à l'équilibre seront différentes de celles prévues par le principe d'accumulation.**

Rappel pharmacodynamique ou mode d'action d'un médicament

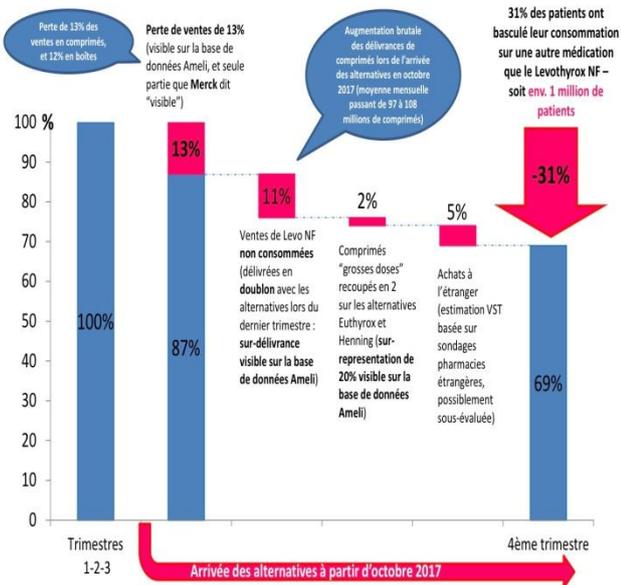
Il s'agit de la branche pharmacologique qui étudie l'action des principes actifs des substances médicamenteuses sur le corps humain et plus précisément, **la pharmacodynamique observe et caractérise les différents effets entre une substance active et les récepteurs visés**. Ce domaine est particulièrement utile pour adapter les traitements thérapeutiques en fonction du but recherché. **En effet, un principe actif est transporté par le système sanguin jusqu'au lieu où il doit agir**. L'association de cette substance active avec un récepteur, une cellule ou une enzyme engendre la réponse du corps face à la cible. **Cette pharmacodynamique peut varier d'un individu à l'autre ou même chez un même individu, indépendamment des doses ou de la pharmacocinétique. Cette variabilité concerne aussi bien les effets bénéfiques que les effets indésirables. Elle s'exprime par l'apparition d'une réponse inhabituelle, ou **idiosyncrasie**, au médicament.** Lorsque les sources de variabilités pharmacodynamiques sont bien établies et que leurs implications cliniques sont significatives, **des recommandations de prescription sont établies. Elles aboutissent à des précautions d'emploi, des mises en garde ou même des contre-indications de prescription spécifique à chaque médicament que l'on retrouve dans le résumé des caractéristiques du produit. Il est important aussi de tenir compte**

des	sensibilités	réceptorielles	individuelle	notamment	ethniques.
-----	--------------	----------------	--------------	-----------	------------

Annexe 4 : nombre de victimes ayant migré vers une alternative ou s'approvisionnant via les pays frontaliers ?

Part de la consommation du Levothyrox "nouvelle formule" au 4ème trimestre 2017 vs. trimestres 1 à 3 en France

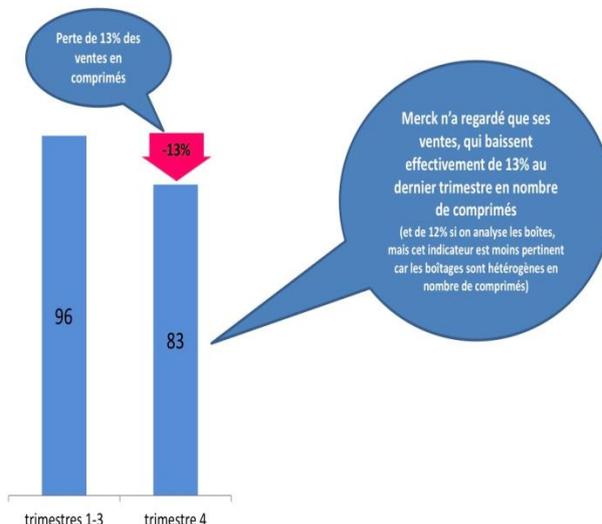
Unités : nombre de comprimés



Source Medic'Am 2017 www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/

Evolution des ventes de Levothyrox en France : 4ème trimestre 2017 vs. trimestres 1 à 3

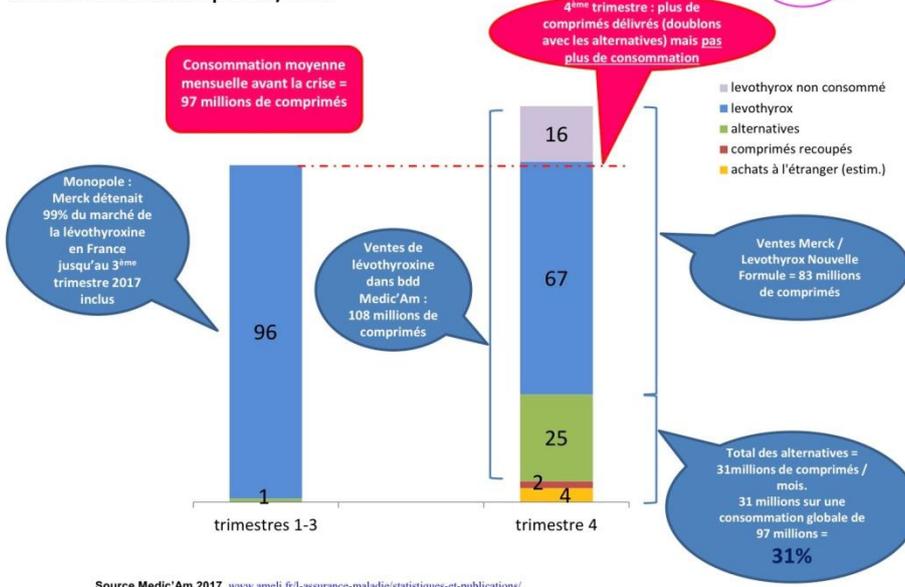
Unités : millions de comprimés / mois



Source Medic'Am 2017 www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/

Evolution des ventes de lévothyroxine en France (toutes spécialités) 4ème trimestre 2017 vs. trimestres 1 à 3

Unités : millions de comprimés / mois



Source Medic'Am 2017 www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/

<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications>
https://www.forum-thyroide.net/pdf/Communique_VST_10-mars-2018.pdf
https://www.forum-thyroide.net/pdf/VST_Levothyrox_dossier_graphique_analyses.pdf



Lettre ouverte à Agnès Buzyn, ministre de la Santé et des affaires sociales

Madame la Ministre,

C'est avec désarroi et incompréhension que nous suivons, ou plutôt subissons l'actualité. Il est à penser qu'aujourd'hui, nous, pharmaciens, sommes considérés comme de simples distributeurs de médicaments et non pas comme dispensateurs, appliquant des mesures politiques changeantes au gré des semaines sans aucune cohérence.

Vous comprendrez certainement que nous parlons ici de la dite « affaire » du Lévothyrox. Comment garder de la crédibilité envers la patientèle quand les directives publiques changent d'un jour à l'autre pour être au final contradictoires ? En effet, on nous annonce à la demande de l'ANSM une nouvelle formulation afin de rendre plus sécuritaire la stabilité du médicament. Il semble que des effets secondaires soient apparus, ceci amenant à la plus grande confusion (signature de pétitions, dépôts de plaintes...). Indiquant dans un premier temps qu'il n'y aurait pas de retour en arrière, vous conseillez par la suite de passer à la forme « gouttes » et ceci en contradiction parfaite avec l'AMM qui indique cette forme aux enfants ou aux adultes présentant des troubles de la déglutition, sous peine de créer une pénurie pour ces patients. Ceci induit dans la population générale une crainte légitime puisque vous cautionnez le fait de dire que la nouvelle formulation peut présenter des risques. Dernier rebondissement, nous apprenons par les médias, et non pas par les voies d'informations professionnelles que l'ancienne formulation sera de nouveau remise sur le marché conjointement à la nouvelle.

Madame la Ministre, quand cessera ce manque de cohérence ? quand les décisions ministérielles seront prises de façon réfléchies en concertation avec les professionnels impliqués ? quand serons nous enfin informés avant les médias ? quand serons nous considérés à la hauteur de nos compétences ? quand est ce que les pouvoirs publics prendront leurs décisions en fonction des preuves scientifiques et non pas sous la pression de pétitions électoralistes ? avez-vous évalué les problèmes futurs que cette situation va induire ? un patient aura-t-il le droit de choisir librement sa formule ? si un problème survient entraînant un procès quelles seront les responsabilités ?

Nous sommes, autant que vous, des professionnels de la santé, formés pour répondre aux problématiques des patients par rapport à des données scientifiques et non pas après des votes à main levée. Le suffrage universel n'a pas cours dans le domaine de la santé. L'intérêt du patient doit primer sur tout. Nous sommes à l'heure actuelle dans une situation où en remettant l'ancienne formule en cohabitation avec la nouvelle les autorités fuient leurs responsabilités.

La question qu'il est donc légitime de vous poser est la suivante : que choisiriez (ou choisiriez)-vous si vous étiez (êtes) patient ? que penseriez vous si vous étiez mère d'un enfant ne disposant plus de son traitement parce qu'une rupture de fabrication a été induite suite aux propos d'un ministre à l'antenne d'une radio bafouant les règles de l'AMM.

Notre responsabilité de pharmaciens devra ainsi nous amener à boycotter l'ancienne formulation présentant des risques d'instabilité en expliquant la situation exacte actuelle et en cohérence avec les données scientifiques, même si celles-ci sont en contradiction avec la démagogie. Nous expliquerons posément comment sont prises les (non ?) décisions ministérielles. Enfin, nous attendons que vous vous déclariez responsable de l'absence de tout effet indésirable avec l'ancienne version si des patients réticents veulent absolument se traiter avec cette dernière au risque de ne prendre plus aucun traitement.

Vous comprenez sans aucun doute le malaise actuel de la profession, se sentant délaissée par les pouvoirs publics et n'étant nullement consultée pour son domaine de spécialisation. Attendant que vous preniez les mesures justes et adéquates, nous vous prions, Madame la Ministre, de recevoir nos sincères salutations.

des pharmaciens acteurs responsables de santé publique

Annexe 6

Les hypothyroïdiens **Israéliens** ont vécu un calvaire similaire (avec un autre produit, d'un autre laboratoire, lui aussi en situation de monopole. **En 2012, le médicament** « Eltroxin » a lui aussi été modifié sans préavis !

A J + 6 mois, le Ministère de la Santé du proche orient a ouvert une enquête criminelle à l'encontre de la firme. **Et en 2017, les malades ont obtenu réparation : GlaxoSmithKline a signé un accord, pour les dédommager à hauteur de plus de 11 millions d'euros.**

L'un des extraordinaires arguments de défense de Merck était le suivant : « les malades se sont trompés dans l'utilisation du médicament » ! Comment est-ce possible ? Méprise sur la voie d'administration ? Les Israéliens seraient suspectés d'une utilisation par voie rectale ou en instillations nasales ?

Les hypothyroïdiens canins et félins, sans aucun doute victimes d'effet nocebo ou médiatique, se sont eux aussi empressés de rejoindre le scandale quand nos vétérinaires nationaux ont décrit les premiers cas subitement apathiques ou perdant leurs poils après changement de formule ! Pas de chance dans ce scandale, même les chiens et les chats ont crié (voire aboyé, ou miaulé) leur mal-vivre !

Nous ne reviendrons pas en détail sur les effets indésirables mentionnés dans notre courrier, lesquels semblent correspondre à des symptômes de surdosages ou de sous-dosages, voire les deux. ! Enfin une biodispersion très hétérogène ! Nous nous interrogeons aussi sur l'aspect suivant :

- Les douleurs musculaires et articulaires : Au-delà d'une faiblesse, elles sont souvent évoquées par les victimes et sont parfois si invalidantes qu'elles nécessitent des consultations spécialisées et la migration vers Euthyrox, Eutirox ou vers une alternative pas toujours efficace. Nous nous permettons de préciser que la littérature médicale évoque ces myalgies et tendinopathies en cas d'altération de la fonction thyroïdienne. Certains sujets présenteraient conjointement une altération de la fonction rénale avec augmentation de la créatinine et de la clairance. Ce tableau pourrait évoquer une rhabdomyolyse pouvant survenir en cas d'hypothyroïdie laquelle ne peut exister dans l'affaire qui nous intéresse, qu'en cas d'inefficacité de la molécule active, possiblement une mauvaise disponibilité tissulaire (pharmacodynamique défailante cf les excipients) de la L.Thyroxine. Le syndrome se caractérise par une asthénie sévère, des crampes musculaires, des raideurs en post-exercice et un phénomène pseudomyotonique. Nous pensons que ce tableau symptomatique nécessite un interrogatoire adapté des médecins, voire des examens complémentaires en vue de confirmer ou infirmer certains doutes. Un taux sérique faible de L-carnitine rencontré chez les patients hypothyroïdiens pourrait expliquer la faiblesse musculaire observée dans ce qui semble correspondre à une myopathie thyroïdienne. Pendant l'exercice, ce métabolisme anormal pourrait augmenter le risque de rhabdomyolyse.

Médicaments à base de lévothyroxine disponibles en France

NOM DE LA SPÉCIALITÉ	PROVENANCE	LABORATOIRE	COMPOSITION	CIBLE	DOSAGES ET PRÉSENTATIONS DISPONIBLES	DATE DE MISE À DISPOSITION
Levothyrox comprimé sécable Nouvelle formule Principes	France	Merck	Mannitol, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, acide citrique anhydre <i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i>	Tous patients	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg Boîte de 30 comprimés Boîte de 90 comprimés	Mars 2017 À partir de juin 2018
L-Thyroxin Henning comprimé sécable Principes	Importée d'Allemagne (France : progressivement à compter de mi-mai 2018)	Sanofi	Amidon de maïs prégélatinisé, amidon de maïs, cellulose microcristalline, carbonate de sodium anhydre, thiosulphate disodique, silice colloïdale, huile de ricin hydrogénée ^[2] <i>Principe actif d'origine européenne et excipients d'origine américaine</i>	Tous patients	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg Boîte de 30 et 100 comprimés	Mise à disposition depuis mi-octobre 2017
Tcaps capsule molle Principes	France	Genévrier	Gélatine, glycérol, eau purifiée <i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i>	Tous patients	13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg Boîte de 30 capsules molles non sécables Non remboursable	Mise à disposition depuis mi-avril 2018
Thyrofix comprimé non sécable Générique du Levothyrox	France	Uni-Pharma	Cellulose en poudre, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium <i>Principe actif d'origine européenne et excipients d'origine européenne et brésilienne</i>	Tous patients	25, 50, 75, 100 µg Boîtes de 30 et 100 comprimés non sécables	Mise à disposition à partir de début décembre 2017
L-Thyroxine Serb 150 µg/ml solution buvable en gouttes Principes	France	Serb	Alcool éthylique ^[2] , huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylène ^[2] , propylène glycol <i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i>	Tous patients <i>Doit être conservée au réfrigérateur</i>	150 µg/ml (soit 5 µg/goutte) Flacon de 15 mL (450 gouttes)	Sur le marché depuis 2008
Euthyrox comprimé sécable Principes	Importée d'Allemagne	Merck	Croscarmellose sodique, Gélatine, lactose monohydraté ^[2] , stéarate de magnésium, amidon de maïs <i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i>	Renouvellement des ordonnances uniquement ^[3] Aucune initiation de traitement La disponibilité reste temporaire	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg Boîte de 100 comprimés	Mise à disposition temporaire et en quantité limitée depuis le 2 octobre 2017

[2] Excipient à effet notoire.

[3] Chez les patients ayant bénéficié d'une prescription d'Euthyrox en raison d'effets indésirables au Levothyrox nouvelle formule en dépit d'un équilibre hormonal satisfaisant et n'ayant pas encore été orientés vers les autres spécialités disponibles.

Annexe 8

Nous vous rappelons rapidement sans entrer dans les détails (nous ne sommes pas des biochimistes), les hypothèses actuellement évoquées en omettant la présence de BHT démentie et l'éventuelle cinesthésie de métaux lourds :

1 – présence de neurotoxiques dans cette NF avec possible chronicité d'une symptomatologie neurologique ? Nous attendons des réponses !

2 – annihilation de la molécule active cf la présence de l'acide citrique ? Nous savons que ce composé organique peut modifier le PH et altérer la stabilité de la levothyroxine ! Venir nous affirmer que cet acide ne pose aucun problème dans un chewing-gum et dans les plats préparés ne tient pas : Il s'agit ici de la levothyroxine dont nous savons que l'activité peut être altérée par ce façonnage ! Nous sommes en attente d'études complémentaires !

3 – nous serions victimes d'une erreur de diagnostic, en l'occurrence, 1 à 1.5 millions de malades auraient subitement présenté suite à la prise de cette NF, sans aucun symptôme évocateur antérieur, le syndrome d'Ehlers-Danlos, maladie méconnue et rare, mais soudainement fréquente ! Mais comment ! Depuis toutes ces années, nous aurions été victimes d'erreurs diagnostiques, aurions subi inutilement des traitements substitutifs et ou des thyroïdectomies totales sans différentiel ? Que la partie d'échecs commence ! Nous allons tous demander une consultation auprès des Professeurs émérites aux fins de confirmer ou infirmer ce diagnostic : le bon sens a-t-il perdu la raison ou la raison a-t-elle perdu le bon sens ?

4 – l'AFMT vient de déclarer, après étude chimique indépendante de comprimés NF, confiée à un Laboratoire américain certifié par l'institution sanitaire des Etats-unis, un potentiel sous dosage du principe actif levothyroxine, mais surtout, la présence de dextrothyroxine (hypolipémiant interdit aux Etats Unis) dans les comprimés analysés !! Levogyre et dextrogyre : médicament chiral ? Nous ne développerons pas plus pour le moment mais nous contenterons d'affirmer que si une contre expertise confirme ces résultats, la bioéquivalence affirmée depuis le début, tombera ! L'énantiomère dextrogyne a des effets tératogènes et délétères cardiovasculaires, reste à comprendre si cette D4 peut s'accumuler ! Les laboratoires Merck démentent pour le moment, comme ce fût le cas pour le médiateur !

