

Union des Papillons

11 rue Tabary

59278 Escaupont

06 81 24 20 27

Monsieur le professeur BERGMAN,

Copie à Mme La Ministre de la Santé

le 12 septembre 2018

Objet : analyse de quelques postures de nature à entraîner une crise sanitaire

Monsieur,

Au soutien de l'impérieuse nécessité de **déclarer une crise sanitaire** afin de mobiliser les moyens ad-hoc pour sortir de la crise actuelle et prévenir une réédition d'une situation similaire, nous avons extrait et commenté certaines réponses de votre courrier.

Ces extraits démontrent assez bien quels sont les biais et les déficits du raisonnement scientifique qui peut à tout moment mener à la réédition d'une telle crise.

Les rédacteurs de la présente ne revendiquent aucune compétence médicale ou pharmacologique, et s'inclinent devant les vôtres. C'est sur le strict plan du raisonnement scientifique, c'est à dire logique, qu'ils tenaient à attirer votre attention.

Nous allons voir ci-dessous les raisonnements qui d'une part sont de nature à ignorer volontairement l'anticipation de la crise, d'autre part, à nier jusqu'à l'évidence son déclenchement et, enfin, à fermer délibérément les yeux sur des méthodes permettant une évolution favorable.

Première méthode : présupposer la cause du problème pour mieux la nier, au lieu de la chercher rationnellement :

Vous nous dites

« J'ai été l'un des premiers à souligner la possibilité d'un effet nocebo. Il me semblait qu'il n'y avait pas d'argument pharmacologique pour penser que le Mannitol dans la nouvelle formule du LEVOTHYROX puisse expliquer les symptômes décrits qui étaient vraisemblablement plutôt dus à l'effet nocebo de la molécule, amplifié par les relais des réseaux sociaux et le battage médiatique de cette triste histoire ».

Si un effet nocebo peut être une réalité, ce type de diagnostic ne peut être posé :

- Qu'après une réelle élimination systématique des autres causes,
- Qu'après une série sérieuse de tests en double aveugle : tests non réalisés.

Il s'agit ici d'une rapide et hypothétique analyse via un superbe biais d'auto-confirmation avec intention de se dégager de toute recherche critique. **Par ailleurs, que penser de cette position assez stupéfiante, émanant d'un professeur ?** que l'on peut résumer par « *Puisque je ne sais pas expliquer le phénomène, c'est qu'il n'existe pas* »

Ici ce n'est plus Nocebo, c'est « no lo se »

N'est-il pas plutôt permis d'attendre d'un scientifique, qu'il s'interroge sur l'incapacité actuelle de la science à expliquer l'effet pouvant découler de l'usage du mannitol et de l'acide citrique ? Qu'il reconnaisse une inconnue et contribue à diligenter des recherches inductives plus poussées, permettant d'avérer ou infirmer un effet Nocebo ?

2 Seconde méthode : oublier la relativité et l'imperfection de l'indicateur sur lequel on base son raisonnement :

Vous écrivez : « Force est cependant de constater que 2/3 d'entre eux gardaient une TSH normale alors que les troubles subjectifs étaient avérés (..) » « (..) Chez le même patient des signes en faveur d'hypothyroïdie et des signes en faveur d'hyperthyroïdie »

Passons rapidement la qualification erronée de troubles subjectifs, en présence de troubles objectifs facilement caractérisables (alopécie notamment).

La problématique est plus complexe : En l'absence de corrélation de l'indicateur TSH avec les troubles observés, notamment la simultanéité de signes évocateurs tant d'hypo que d'hyperthyroïdie, un esprit scientifique ouvert démontrerait et conclurait rapidement, à la totale insuffisance du simple dosage de cette thyroïdostimuline non destinée à indiquer à elle seule, le bon fonctionnement de la thyroïde ou de sa substitution. L'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien est semble bien plus complexe que cette appréciation.

Vous indiquez au passage : « *plus on fait des dosages de TSH, plus on a de probabilité d'en trouver des faussement anormaux* ». Soit c'est une tautologie, soit c'est un aveu flagrant d'inefficacité de ce seul facteur, en situation de crise.

Ici donc, là où un scientifique constaterait rapidement que ce facteur TSH n'est plus du tout prédictif ni corrélateur de la symptomatologie observée, le spécialiste déclare que ... la stabilité de l'indicateur (inadapté) permet de déclarer que le phénomène est subjectif autrement dit inexistant.

Troisième méthode : annoncer par avance le résultat d'une étude qui n'a pas été faite pour justifier de ne pas la faire :

Vous poursuivez: « Il me paraît tout à fait inutile de refaire l'étude de bioéquivalence réalisée chez 204 volontaires prouvant la parfaite similitude entre la nouvelle et l'ancienne formule de LEVOTHYROX. Cette étude est méthodologiquement très solide, la dupliquer ou la refaire avec des traitements prolongés chez des malades donnerait la même équivalence pharmacocinétique, serait vain et éthiquement discutable. De plus, le fait que les patients rapportant des effets indésirables aient pour 2/3 d'entre eux une TSH normale prouve bien que ces effets indésirables sont

indépendants de l'activité pharmacodynamique de la nouvelle formulation de LEVOTHYROX. »

Ici il y a perfectionnement de l'argument de la fracture du thermomètre (TSH), lequel n'indique plus la température de manière cohérente versus les perceptions des victimes (effets secondaires). Il ne peut donc pas faire chaud. Et puisqu'il ne peut pas faire chaud, il est superfétatoire d'utiliser un second thermomètre.

Vous allez même plus loin, puisque non content d'annoncer qu'une seconde mesure « identique » donnerait le même résultat, vous pouvez même annoncer qu'une mesure pratiquée avec une autre méthode différente, plus détaillée et plus fine, donnerait aussi le même résultat.

Vous qui pensez que le doute raisonnable est le début de la démarche scientifique passez votre chemin.

Ceci dit, on note aussi parmi vos prédictions : « *Dans quelques mois, comme toujours dans ces manifestations collectives, tout va rentrer dans l'ordre spontanément.* »

Maintenant que nous avons constaté à quel point cette prédiction était erronée, nous pouvons nous interroger sur la validité de la précédente.

Quatrième méthode : Oublier les principes de l'analyse factorielle en composantes principales

Vous poursuivez encore « Depuis, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a publié, fin janvier, son deuxième rapport de pharmacovigilance analysant l'ensemble des déclarations d'effets indésirables rapportés à la prise de la nouvelle formule de LEVOTHYROX. Plus de 12000 notifications ont été analysées et elles ont donc été rapportées chez 0,75% des patients prenant ce médicament. (...). Les patients d'âge moyen de 55 ans étaient des femmes pour 90% des cas et signalaient en moyenne cinq effets indésirables par personne(..) .Pour 1745 dossiers il a été possible d'analyser l'évolution du dosage de la TSH : celle-ci était normale dans 2/3 des cas, élevée donc plutôt en faveur d'une hypothyroïdie dans 24% des cas et basse donc en faveur d'une hyperthyroïdie dans 10% des cas . »

Que nous apprennent ces chiffres ? Ils démontrent immédiatement qu'il n'y a pas, au sens statistique, de corrélation entre les effets secondaires et le dosage de la TSH. Nous avons déjà confirmé au paragraphe précédent que le dosage de cette seule valeur n'est pas prédictif du fonctionnement de la thyroïde ou de sa substitution.

De longue date, la thyrostimuline semblait indiquer la bonne bio-disponibilité de la lévothyroxine sodique administrée avec du lactose puisque cette dernière remplissait bien son rôle pharmacocinétique-pharmacodynamique.

Nous constatons depuis près d'un an, qu'en présence d'une administration de lévothyroxine sodique avec du mannitol et de l'acide citrique, la TSH serait un très mauvais indicateur de la bio-dispersion, laquelle semble très hétérogène. En effet, des signes d'hypo ou d'hyper avec TSH normales sont relevés.

Que doit en conclure un scientifique ?

Que cette TSH en circulation dans le sang n'est pas une composante principale au sens statistique de la population analysée et qu'il convient de rechercher d'autres

marqueurs voire de faire quelques analyses « big data », si les spécialistes préfèrent confier le soin d'analyser les données aux ordinateurs !

L'étude des interactions connues a-t-elle été étudiée ? : (Ethnie, âge, sexe, pathologies thyroïdiennes, traitements en cours, couplage des effets secondaires ! Quelles autres caractéristiques présenteraient-elles un coefficient de corrélation important entre elles ? A-t-on étudié une éventuelle distorsion de prévalence entre cet échantillon de population et un échantillon témoin ?

Non ! Il a été présupposé que la thyroïde n'y était pour rien. Un indicateur dont on ne peut ignorer qu'il est indirect et dysfonctionne, a été choisi ! Il a été démontré ce qui avait été posé comme prolégomènes.

Cinquième méthode : traiter de fous ceux qui tentent une approche scientifique :

Et pourtant, malgré vos présupposés, vous finissez par retrouver les bases de la science :

« Alors finalement, la seule façon de clore réellement le débat serait de proposer à quelques centaines de patients qui se sont plaints d'effets indésirables lors de la prise de la nouvelle formulation de LEVOTHYROX, d'entrer dans un essai contrôlé randomisé prospectif en double aveugle où la moitié d'entre eux recevrait l'ancien LEVOTHYROX et l'autre moitié le nouveau LEVOTHYROX sans, bien évidemment, qu'ils sachent dans quel groupe de traitement ils se trouveraient. On mesurerait alors l'incidence de signes d'intolérance et il serait alors possible d'affirmer avec une relation de causalité évidente qu'il existe ou non une augmentation des effets indésirables avec le nouveau LEVOTHYROX. »

Nous pourrions certes objecter qu'il serait plus intéressant de composer un échantillon « vrai » de patients sous LT, en y mêlant des patients asymptomatiques et des patients symptomatiques, afin également de ne pas risquer de sur évaluer un effet « empreinte retard » chez des patients symptomatiques.

Mais, après nous être réjouis de ce retour à la logique scientifique, qu'est-ce qui, de la part d'un médecin, peut justifier les affirmations suivantes ? : *« Mais, qui aura le courage ou la folie de faire cette étude et qui accepterait d'y participer? »*

Autrement dit : qui aura le courage de tenter de résoudre scientifiquement une inconnue qui en l'état actuel des connaissances, ne trouve aucune réponse sérieuse et acceptable !

Que voulez vous dire ? Que la recherche a cessé de chercher ce qu'il reste à découvrir et qu'il faut maintenant lui couper tous crédits et licencier les savants curieux devenus inutiles ?

Les biais (pour ne pas dire pire) scientifiques de cette réponse démontrent de manière assez complète quelles ont été les erreurs qui ont conduit à cette crise sanitaire.

Le moment semble venu d'examiner les conséquences de cet échec, de changer de « logiciel », d'analyser les symptômes et les souffrances, de travailler à en découvrir la ou les cause(s), afin d'en recevoir un enseignement prédictif !

Nous pouvons légitimement attendre :

- d'un médecin : qu'après épuisement de l'approche symptomatique classique ne pouvant expliquer les souffrances de son patient, il sorte de sa confortable sphère aux fins de tenter de comprendre en lieu et place de renvoyer son patient dans l'enfer du Nocebo.

- d'un chercheur : inapte à expliquer un phénomène, qu'il réfléchisse aux méthodes qui permettraient d'enrichir la science par de nouvelles recherches, plutôt que de casser le thermomètre pour mieux nier le réchauffement.

- d'un gouvernement qu'il constate l'impuissance des laboratoires et du système de santé dans son ensemble et qu'il tente de résoudre raisonnablement, les difficultés auxquelles sont confrontés plus d'un million de victimes en souffrance.

De facto :

nous demandons la déclaration d'une situation de crise sanitaire, laquelle permettrait enfin de mobiliser les moyens et esprits aptes à résoudre une énigme majeure de santé publique ! Qui cherche trouve ou chercher ne signifie t-il rien ? est-il préférable de nier l'évidence ?

Que l'Etat prenne ses responsabilités en gelant le retrait de l'ancienne formule du LEVOTHYROX, dans l'attente d'une solution élaborée

L'Union des Papillons, ses associations adhérentes et ses adhérents directs espèrent que Mme la Ministre entendra non seulement leurs souffrances mais aussi les facteurs reproductibles qui ont empêché de prévenir la crise et qui empêchent de travailler à la résoudre et qu'en votre qualité de scientifique, vous soutiendrez cette fois la demande légitime des malades.