

HÔPITAL LARIBOISIÈRE
2, rue Ambroise Paré
75475 PARIS Cedex 10
Standard : 01 49 95 65 65

Paris, le 10 avril 2018

Pôle IMAGINE

DÉPARTEMENT DE MÉDECINE INTERNE

Pr Jean-François BERGMANN
jf.bergmann@aphp.fr

Secteur Orange Pavillon Claude Galien

Secrétariat :

- Annick CORNU 01 49 95 63 37

Cadre Supérieur de Santé :

- Mme Myriam TAUPIN

Tel : 01 49 95 86 64

2^{ème} étage - 01 49 95 63 48

Responsable Pr Stéphane MOULY

- Dr Ruxandra BURLACU - PHC

- Dr Amanda LOPES - PHC

- Dr Olivier MANGIN - CCA

Secrétariat :

- Nora KELTOUMI - 01 49 95 81 27

Assistante sociale :

- Valérie PALMERI - 01 49 95 63 35

3^{ème} étage - 01 49 95 83 06

Responsable Pr Damien SENE

- Dr Karine CHAMPION - PH

- Dr Sarah LECHTMAN - CCA

- Dr Sophie ISMAEL - CCA

Secrétariat :

- Jocelyne DIOT - 01 49 95 63 85

- Danièle SCHOLASTIQUE - 01 49 95 63 80

Assistante sociale :

- Valérie PALMERI - 01 49 95 63 35

- Romy MUSKER - 01 49 95 85 29

4^{ème} étage - 01 49 95 63 53

Responsable Dr Pierre SELLIER - PH

- Dr Véronique DELCEY - PH

HDJ : 01 49 95 63 43

- Dr Myriam DIEMER - PH

- Dr Agathe RAMI - Prat. attaché

- Dr Audrey DEPOND - Prat. attaché

Secrétariat :

- Chrystelle OUTTERYCK - 01 49 95 63 39

Assistante sociale :

- Virginie HUBERT : 01 49 95 91 00

5^{ème} étage - 01 49 95 63 84

Responsable Pr Stéphane MOULY

- Dr Noémie GAUDRÉ - CCA

Secrétariat :

- Brigitte BECUWE - 01 49 95 81 26

Assistante sociale :

- Romy MUSKER - 01 49 95 85 29

Consultation : 01 49 95 63 71 / 63 21

Psychologue :

- Carole FOUCAULT : 01 49 95 90 19

Avis Médecine Interne : 01 49 95 65 64

Mail : prénom.nom@aphp.fr

Madame Anne NOTELET
Collectif «Les Papillons Libres »
10 impasse de Troun
40300 CAUNEILLE

Chère Madame,

Dans votre courrier daté du 3 avril concernant le LEVOTHYROX, vous souhaitez mon aide et mon soutien dans votre combat afin de pouvoir organiser des ETATS GENERAUX DE LA SANTE.

Je serais ravi de vous aider et je soutiens votre démarche pour l'organisation de ces nouveaux états généraux.

Cependant, comme vous le verrez dans les deux écrits ci-joints que j'ai signés et qui ont été publiés sur le site médical Fréquence M : LEVOTHYROX beaucoup de fumée, pas de feu et LEVOTHYROX acte II, vous comprendrez que je n'ai probablement pas la même vision que vous sur cette triste affaire.

Je compatis et suis tout à fait conscient des souffrances des patients, mais mon expertise en pharmacologie et en Thérapeutique, dans l'évaluation et dans les procédures réglementaires nationales et européennes ne sont probablement pas en accord avec les vôtres. J'ai été un des premiers à souligner la possibilité d'un effet nocebo et la phrase de votre courrier : « nous accusant de souffrir d'effets nocebo » prouve bien que vous n'avez pas perçu la signification de ce terme médical connu depuis bien longtemps. L'effet nocebo est un effet indésirable rattaché à la prise médicamenteuse comme l'effet placebo est un effet positif. En aucun cas, on ne peut « accuser » les malades de souffrir d'un effet nocebo, c'est comme si on accusait un malade d'avoir une angine, une entorse de cheville ou une septicémie. Il n'y a aucune stigmatisation à voir dans cette situation. Prendre des médicaments peut entraîner des effets nocebo ou placebo mais je ne vois pas en quoi il faudrait en accuser le malade. L'effet placebo, comme l'effet nocebo, existent de façon intrinsèque sans qu'il y ait la moindre accusation à évoquer. Par exemple, dans un essai thérapeutique comparant le β -Féron à un placebo dans le traitement de la sclérose en plaques, on a observé 50 % de syndrome pseudo-grippal chez les patients recevant l'Interféron β mais ce syndrome pseudo-grippal a aussi été observé chez 23 % des malades recevant le placebo, sans qu'on les ait accusé de quoi que ce soit. Ce syndrome pseudo-grippal a réellement été ressenti par 23 % des patients, c'est un fait objectif et il n'y a aucun jugement à porter ni pour l'effet placebo, ni pour l'effet nocebo.

J'ai un certain nombre d'arguments pour penser que la formulation au mannitol au lieu du lactose n'est pas responsable des troubles observés mais néanmoins, comme tout soignant concerné, je suis prêt à vous aider dans votre démarche, à vous expliquer les éléments de thérapeutique dont j'ai connaissance, éventuellement à vous expliquer comment lire une étude de bio-équivalence ou un rapport de pharmacovigilance car j'ai travaillé à cela pendant de nombreuses années.

En conclusion, je suis loin de me désintéresser de cette problématique qui au contraire justifie beaucoup d'attention et d'analyse. Je suis donc prêt à vous aider mais vous savez maintenant ma position sur ce problème.

J'ai effectivement été très actif dans le combat contre les laboratoires Servier et je suis prêt à poursuivre toute action pour le bien des patients et pour faire triompher la vérité en médecine, mais il est clair que mon éventuelle implication ne pourrait se faire que dans l'esprit même de ma vision scientifique, clinique et objective que je fais de cette situation.

Je vous prie de croire, Chère Madame, en l'expression de mes meilleures salutations.


Professeur Jean-François BERGMANN

LEVOTHYROX : ACTE II

Professeur Jean-François BERGMANN
Département de Médecine Interne
Hôpital Lariboisière
jf.bergmann@aphp.fr

Il y a quelques mois, dans ces colonnes, j'émettais quelques hypothèses pour tenter d'expliquer « l'affaire LEVOTHYROX » : 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, amplifiés par les relais des réseaux sociaux et le battage médiatique de cette triste histoire.

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 12 000 notifications ont été analysées et elles ont donc été rapportées chez 0,75 % des patients prenant ce médicament. Les trois quarts des effets indésirables étaient peu graves. Les patients d'âge moyen de 55 ans étaient des femmes pour 90 % des cas et signalaient en moyenne cinq effets indésirables par personne. L'asthénie était rapportée dans 78 % des cas, les céphalées dans 45 %, les troubles musculaires dans 58 %, l'insomnie dans 43 %, les troubles digestifs dans 60 %, l'alopécie dans 60 % et les vertiges chez plus de 95 % des sujets. 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.

L'analyse de ce rapport de 57 pages appelle plusieurs commentaires :

- Si l'immense majorité des notifications a eu lieu entre juillet et novembre 2017, il est singulier de noter que plus de 1500 patients rapportaient le début des troubles lors du premier trimestre 2017, c'est-à-dire avant la mise sur le marché de la nouvelle forme de LEVOTHYROX !
- On peut s'étonner que seuls 10 décès aient été notifiés car si l'on suit pendant trois mois 2 600 000 Français (ceux qui prennent du LEVOTHYROX), c'est au moins 5 000 décès qui auraient dû être notifiés. C'est dire si les déclarations d'effets indésirables ne sont qu'un reflet très biaisé des troubles observés.
- Beaucoup de patients se sont plaints d'un déséquilibre de leur traitement avec l'arrivée de la nouvelle forme de LEVOTHYROX. Force est cependant de constater que 2/3 d'entre eux gardaient une TSH normale alors que les troubles subjectifs étaient avérés. La nouvelle forme de LEVOTHYROX était supposée être plus stable pour des comprimés s'approchant de la date de péremption. On aurait pu alors considérer que le nouveau LEVOTHYROX gardaient plus d'activité donc entraînait un plus haut risque d'hyperthyroïdie. Or en fait, ce sont les hypothyroïdies qui ont été les plus fréquentes et une fois encore les dérèglements dans l'effet thérapeutique n'étaient observés que chez 1/3 des sujets ce qui prouve bien que pour la majorité des patients rapportant des effets indésirables, ceux-ci n'étaient pas liés à un déséquilibre dans leur thérapeutique substitutive.
- Les symptômes rapportés étaient extrêmement divers, impossibles à confirmer objectivement par des tests spécifiques et mêlaient parfois chez le même patient des signes en faveur d'hypothyroïdie et des signes en faveur d'hyperthyroïdie ! Aucun des décès rapportés n'a pu être rattaché à ces effets indésirables.

- Les données de la littérature rapportées dans le rapport de l'ANSM sont extrêmement intéressantes puisqu'on cite notamment l'étude CONTROL de Mac Millan et collaborateurs en 2016 qui ont analysé sur plus d'un an plus de 900 patients prenant toujours la même formulation de lévothyroxine. Dans l'année, 23,4 % de ces patients ont eu un déséquilibre de leur thérapeutique et ont dû modifier leur posologie de lévothyroxine et il y a même eu 8 % d'entre eux qui ont dû faire deux modifications au cours de l'année. On est finalement très proche des chiffres observés chez les patients ayant rapporté les effets indésirables liés à la nouvelle formulation de LEVOTHYROX. Les éventuels déséquilibres thyroïdiens ne sont finalement pas plus fréquents avec la nouvelle forme de LEVOTHYROX que ce qu'avait constaté Mac Millan dans son suivi de patients ayant toujours utilisé le même médicament.

Alors finalement que pensez de tout ça ?

Il est maintenant établi que le nouveau LEVOTHYROX n'entraîne pas significativement plus de déséquilibre dans la fonction thyroïdienne que l'histoire naturelle des patients prenant toujours la même présentation de lévothyroxine. Les notifications ont certes été extrêmement nombreuses, comme dans une épidémie galopante, mais il n'y a pas eu d'effet indésirable grave imputable. S'il y avait eu un mécanisme physiopathologique iatrogène spécifique à la nouvelle formulation de LEVOTHYROX, les effets indésirables allégués auraient été beaucoup plus stéréotypés, alors que la multiplicité et la variété des symptômes rapportés rendent peu probable l'existence d'un mécanisme d'action pharmacologique spécifique pouvant expliquer toute cette symptomatologie et tous ces phénotypes si différents d'un sujet à l'autre.

Mais maintenant que faire ?

Les victimes ont demandé réparation mais il sera bien difficile pour elles d'obtenir gain de cause dès lors qu'il n'a pas été établi de causalité physiopathologique entre la nouvelle forme de LEVOTHYROX et les symptômes observés. De nouvelles études permettraient-elles de mieux comprendre les phénomènes observés ?

- 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.
- Faut-il faire des études pour savoir si l'excipient au Mannitol peut donner de tels effets indésirables ? Mais n'oublions pas que ce produit se retrouve dans de nombreux additifs alimentaires, dans de très nombreux médicaments et qu'il n'a jamais entraîné de telles manifestations. Il est pharmacologiquement impossible que 60 mg d'un excipient aussi connu que celui-là puisse entraîner de si importants désordres.
- Faut-il analyser et explorer plus avant les symptômes rapportés ? Mais ceux-ci sont subjectifs et n'ont jamais été accompagnés d'anomalies des explorations d'imagerie, de biologie ou de physiologie, notamment au niveau cérébral, digestif, musculaire ou cutané.
- Faut-il refaire des études épidémiologiques ? Mais nous avons maintenant des données assez précises sur des gros effectifs et seule une comparaison, à partir des bases de la Sécurité Sociale, permettrait de savoir s'il y a eu significativement plus de déséquilibres thyroïdiens en 2017 qu'en 2016 ou en 2018 (mais il faudra se méfier d'un biais à des dosages plus fréquents en 2017 contemporains de « l'affaire » : plus on fait des dosages de TSH, plus on a de probabilité d'en trouver des faussement anormaux).

- 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. Mais, qui aura le courage ou la folie de faire cette étude et qui accepterait d'y participer ? Quand bien même cette étude serait faite et montrerait l'incidence d'effets indésirables identiques, il n'est pas certain que « l'affaire du LEVOTHYROX » s'éteindrait pour autant. Les dizaines d'essais contrôlés bien menés prouvant l'absence d'efficacité de l'homéopathie n'empêchent pas des millions de malades d'y croire encore et il est des situations où les démonstrations scientifiques ne suffisent pas à modifier une croyance.

Je suis absolument convaincu que ces souffrances sont réelles, je reste convaincu qu'elles ne sont pas liées à la nouvelle formulation du LEVOTHYROX, je pense que d'autres essais, études ou enquêtes ne suffiront pas à changer les convictions de certains mais je reste optimiste : les symptômes vont disparaître comme ils sont venus et le traitement par lévothyroxine restera facile pour certains, chaotique et semé d'embûches pour d'autres. A nous médecins d'expliquer tout cela le mieux possible aux patients, à nous de les accompagner, de les tranquilliser avec empathie et compassion mais sans laisser la place à une pseudoscience disproportionnée.

LEVOTHYROX : BEAUCOUP DE FUMEE PAS DE FEU !

Tout ce que vous allez lire ci-dessous est hypothétique sauf que cette hypothèse a de très fortes probabilités d'être vérifiée : les données actuelles de la science laissent fortement à penser que les troubles subjectifs observés récemment chez les patients traités par la nouvelle formulation de Levothyrox ® ne sont pas liés au produit et n'ont pas de substratum organique.

L'argument le plus fort à l'appui de cette hypothèse est pharmacologique. Le mannitol et l'acide citrique qui ont remplacé le lactose ne peuvent entraîner les manifestations décrites. On les retrouve à des doses nettement plus élevées dans de nombreux aliments notamment les bonbons et chewing-gums sans sucre sous les noms de code E421 et E330, ainsi que dans de très nombreux autres médicaments sans qu'aucun effet indésirable n'ait été rapporté. Ces mêmes nouveaux comprimés de Levothyrox sont largement utilisés dans d'autres pays sans qu'aucun trouble n'ait été notifié.

Le deuxième argument est physiopathologique. Ce n'est pas le médicament qui est à marge thérapeutique étroite, c'est la maladie qui est à fluctuation évolutive large. Les malades hypothyroïdiens même correctement traités ont spontanément d'importantes variations symptomatiques. Il est plus facile d'accuser un médicament que d'accepter cette évolution imprévisible. D'ailleurs les troubles récemment décrits apparaissent alors que le dosage de la TSH, témoin du contrôle de la maladie, reste dans la normale ce qui prouve bien que le médicament remplit sa mission thérapeutique. Lorsqu'un malade recevant 75µg de Levothyrox est insuffisamment contrôlé on passe à 100 µg, soit une augmentation de 33%, c'est dire si la marge thérapeutique n'est pas si étroite que ça !

Le dernier argument est psycho-sociologique. Les symptômes décrits sont réels, loin de moi l'idée de les nier ou de les négliger. Mais tous les examens cliniques et complémentaires de ces patients sont normaux. Le caractère stéréotypé des symptômes purement subjectifs et la cinétique de « l'épidémie » laissent fortement penser que les réseaux sociaux ont servi de caisse de résonance, d'amplificateur dans une spirale collective totalement disproportionnée : il est impossible qu'un peu de mannitol et d'acide citrique puissent entraîner tout ça. En revanche, l'effet nocebo qui existe dans tout médicament de façon indépendante de l'activité pharmacologique est extrêmement sensible à l'environnement de la prise médicamenteuse. Un climat de confiance le fait disparaître, une angoisse médiatisée l'amplifie et l'acutise.

Exiger le retour à la précédente formule de Levothyrox moins stable, donc potentiellement moins efficace ne résoudra rien à long terme. Si la décision de la ministre de remettre temporairement l'ancienne formule à disposition est logique dans l'immédiat ("il faut écouter ses concitoyens") et permettra de voir disparaître les troubles psycho-somatiques, elle est catastrophique pour l'avenir : la stigmatisation de la classe pharmacologique est officialisée, les troubles vont réapparaître lorsque l'ancienne formule va disparaître à nouveau, et les futurs génériques de Levothyrox vont eux aussi être accusés de tous les maux (ils l'étaient déjà avant même leur arrivée!) Accuser le laboratoire, qui a été contraint par les agences sanitaires à ce changement de formulation pour faciliter le traitement des patients, est bien injuste. Le prix du médicament reste inchangé (9 centimes le comprimés). Se répandre sur l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire est plus paranoïaque que constructif : ils gèrent la crise comme une administration sait gérer une crise ... Des milliers d'euros vont être dépensés pour vérifier la qualité de la nouvelle formulation, pour refaire des études expérimentales chez l'animal et chez l'homme, pour colliger tous les effets indésirables déclarés et en faire l'analyse épidémiologique. Mais j'ai la faiblesse de penser que mes hypothèses pharmacologiques, physiopathologiques et sociologiques se verront vérifier par l'épreuve du temps et que toutes ces études seront négatives. Dans quelques mois, comme toujours dans ces manifestations collectives, tout va rentrer dans l'ordre spontanément. Quelle souffrance pour les patients, quel gâchis pour la science, quelle humilité pour notre savoir !

Professeur Jean-François BERGMANN

Chef du Département de Médecine Interne, Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise Paré – 75010 Paris
Professeur de thérapeutique à l'Université Paris Diderot

Ancien vice-président de la commission d'Autorisation de Mise sur le marché (AMM) des Médicaments

Jf.bergmann@aphp.fr Téléphone : +33660821688