

RG 11-17-4665, RG n°/ 11-18-000339, RG n°/ 11-18-000339, RG n°/ 11-18-000340,
RG n°/11-18-000341, RG n°/11-18-000342, RG n°/11-18-000345, RG n°/11-18-000346
RG n°/11-18-000347, RG n°/11-18-000348, RG n°/11-18-000349, RG n°/11-18-000350
RG n°/11-18-000352, RG n°/11-18-000353, RG n°/11-18-000720, RG n°/11-18-000721
RG n°/11-18-000723, RG n°/11-18-000724, RG n°/11-18-000725, RG n°/11-18-000727
RG n°/11-18-000729, RG n°/11-18-000723, RG n°/11-18-000724, RG n°/11-18-000725
RG n°/11-18-000727, RG n°/11-18-000729, RG n°/11-18-000730, RG n° 11-18-000732
RG n° 11-18-000787, RG n° 11-18-000788, RG n° 11-18-000789, RG n° 11-18-000793
RG n° 11-18-000795, RG n° 11-18-000796, RG n° 11-18-000797, RG n° 11-18-000799
RG n° 11-18-000803, RG n° 11-18-000806, RG n° 11-18-000807, RG n° 11-18-000809
RG n° 11-18-000810, RG n° 11-18-000812, RG n° 11-18-000813, RG n° 11-18-000814
RG n° 11-18-000815, RG n° 11-18-000816, RG n° 11-18-000817

CONCLUSIONS EN REPLIQUE

POUR

Liste des 4115 demandeurs en Annexe

Ayant pour avocat plaidant :

Maitre Christophe Lèguevaques

SELARL Christophe LEGUEVAQUES Avocat

Avocat au Barreau de Paris

4, avenue Hoche

75008 PARIS

CONTRE

1. **MERCK SANTE**

2. **MERCK SERONO**

Ayant pour Avocat

Maitre Jacques-Antoine ROBERT

Avocat au Barreau de Paris

Simmons & Simmons LLP

5 boulevard de la Madeleine – 75001 Paris

J031

PLAISE AU TRIBUNAL

Par assignation en date du 24 octobre 2017 et par plusieurs actes de procédures subséquents, 4115 demandeurs ont saisi le tribunal d'instance de Lyon à l'encontre des sociétés MERCK SANTE et MERCK SERONO afin de voir sanctionner un défaut d'information lors de la mise en circulation de la « nouvelle formule » du LEVOTHYROX.

Ce défaut d'information portant sur les effets prévisibles et connus de la nouvelle formule, fruit d'un calcul économique et industriel de MERCK, a entraîné des **dommages non corporels** (ou incorporels) dont les requérants attendent obtenir réparation, *à titre principal*, sur le fondement de la responsabilité délictuelle de droit commun et du respect de la dignité humaine, et, *à titre subsidiaire*, sur le fondement de la responsabilité des produits défectueux en raison des attentes légitimes de sécurité et de confiance à l'égard de produits indispensables à leur survie.

Le défaut d'information, tout comme l'atteinte à leur droit subjectif ne faisant pas débat, les laboratoires MERCK ont lancé une contre-offensive, par conclusions déposées le 30 mai 2018, en tentant de créer de la confusion sur certains faits et certains arguments de droits.

Avant de répondre à ces argumentations, le Tribunal ne manquera pas d'être étonné du manque d'empathie d'un industriel à l'égard de malades, souvent âgés. Ce manque de respect qui fait écho à la campagne de presse savamment organisée pour présenter les malades comme des affabulatrices ou des victimes d'une « hystérie collective » contribue à entretenir l'atteinte à la dignité des personnes qui prévaut dans cette affaire depuis le début.

INTRODUCTION : ENTRE DOUTES, CONFUSIONS ET MENSONGES

A. LES FABRICANTS DE DOUTE

Dans son ouvrage « La fabrique du mensonge »¹ (primé en 2012 par le prix Diderot-Curien), le journaliste scientifique au *Monde*, Stéphane FOUCART reprend et approfondit les travaux de Robert PROCTOR².

Dans cet extrait, il met en garde contre les détournements de la science au profit de ceux qui ont les moyens de payer.

Sa description pourrait être transposée à la science juridique. Les firmes pharmaceutiques disposent d'une telle puissance financière qu'elles peuvent financer la doctrine et influencer la jurisprudence pour restreindre les droits des victimes, tout en commandant des consultations de circonstances à deux professeurs de droit.

Le détournement du droit au profit des industriels est tel que le gouvernement français³ s'est ému auprès de la commission européenne « *En effet, depuis les années 2000, la France a été amenée à mettre en place des dispositifs publics d'indemnisation des victimes de produits de santé afin de pallier les obstacles que celles-ci rencontrent pour faire valoir leurs droits notamment à l'égard des industriels, qui se réfugient derrière le régime très favorable de la directive de 1985 [sur les produits défectueux]* ».

En utilisant la science contre la science, Stéphane FOUCART nous donne l'une des clés pour comprendre le dossier :

« Pendant près de quatre décennies, ceux que l'on surnomme Big tobacco ont financé des milliers de projets de recherche en fonction de leur intérêt stratégique.

L'énormité des sommes injectées par le tabac dans la recherche biomédicale et les sciences de la vie a produit,

¹ S. Foucart, *La fabrique du mensonge : comment les industriels manipulent la science et nous mettent en danger*, Denoël, 2012, p. 24 et s.
² R. Proctor, *Golden holocaust*, Editions des Equateurs, 2014 « La cigarette est le produit le plus meurtrier que l'homme ait fabriqué au cours de son histoire. C'est aussi l'un des plus attractifs, grâce à plus d'un siècle de manipulations des chimistes de l'industrie du tabac pour créer une puissante addiction au tabac. Dans *Golden Holocaust*, Robert N. Proctor s'appuie sur les volumineuses archives de l'industrie américaine, longtemps restées secrètes, pour expliquer comment la cigarette est devenue la drogue la plus utilisée de la planète, avec six billions d'unités vendues chaque année. Il brosse un portrait terrifiant des industriels du tabac qui conspirent pour nier les cancers provoqués par leur produit, tout en ralliant à leur cause des légions de scientifiques et de politiciens. Proctor relate des histoires inédites de fraude et de tromperie »
³ Contribution des autorités françaises à la **consultation** en vue du rapport d'évaluation de la Commission européenne sur l'application de la directive 85/374/CEE en matière de responsabilité du fait des produits défectueux, pour la période 2011-2015 (7 juillet 2017)

Robert Proctor, des macro-biais dans la marche de la science elle-même.

(...)

En jouant habilement de certaines disciplines scientifiques, en capitalisant les tropismes et la manière dont elles nous font voir le monde, l'industrie du tabac a permis à certains domaines de prospérer en leur offrant de généreux subsides. Ces techniques de récupération et d'instrumentalisation de la science sont encore aujourd'hui mises à profit par d'autres secteurs que le tabac.

L'industrie du tabac n'a donc pas seulement imaginé les techniques, elle a aussi sélectionné dans la communauté scientifique les individualités qui, sans nécessairement être corrompues, prêtent une plus haute attention aux intérêts des industriels qu'à l'intérêt général.

La science est fragile. Elle est un processus collectif qui repose sur la prudence, le doute, la confrontation des interprétations et la recherche d'exactitude.

L'industrie capitalise sur ces caractéristiques de la science : le doute peut être maintenu ad aeternam, la recherche d'exactitude poussée jusqu'à la recherche de preuves définitives qui sont inatteignables.

(...)

La possibilité de choix éclairé des individus est le fondement de la démocratie. Le détournement de la science est des forces qui s'opposent à cette possibilité.

Par détournement de la science, il ne faut pas seulement comprendre un usage mauvais ou moralement répréhensible. Par détournement de la science, on entend le détournement de son esprit et de sa méthode. Une part de celle-ci n'est plus mise à profit pour accumuler des connaissances et faire progresser la compréhension du monde mais pour créer de l'ignorance, de l'incertitude et du doute, détourner l'attention, semer la confusion. »

B. LE COUP DE LA CONFUSION PERMANENTE

1. Dommage / préjudice

Dans de volumineux développements contenus dans leurs conclusions du 30 mai 2018, les sociétés MERCK SERONO et MERCK SANTE développent des explications pour distinguer le dommage des préjudices.

Créant le doute entre l'un et l'autre, elles tentent de s'extraire de toute responsabilité.

Dans le chapitre préliminaire (cf. infra), nous préciserons le *distinguo* qui permettra de retenir la compétence d'attribution du tribunal d'instance.

A ce stade, il convient de rappeler que les requérants ne cherchent l'indemnisation que des **seuls dommages non-incorporels** résultant du comportement fautif des sociétés MERCK SERONO et MERCK SANTE dans le défaut de respect de leur obligation d'information, dans leur absence de respect du devoir de vigilance à l'égard de personnes qui ne disposaient entre mars et octobre 2017 d'aucune alternatives pour faire face au malaise généré par la nouvelle formule du LEVOTHYROX.

2. Information / publicité

De la même façon, les sociétés MERCK SERONO et MERCK SANTE jouent avec les mots. Elles prétendent que la loi leur interdit de réaliser des publicités pour leur produit mais elles oublient qu'elles sont tenues, par la même loi, d'une obligation d'information particulièrement étendue (cf. *Introduction C8*).

3. Lisibilité / qualité

Tout comme pour le couple publicité / information, MERCK tente de créer la confusion entre la *lisibilité* de la notice et la *qualité* de cette dernière.

Qu'elle soit écrite en français constitue un élément (obligatoire) de *lisibilité*

Qu'elle soit complète et corresponde au même niveau d'information que dans d'autres pays constitue un élément de *qualité*.

Il suffit de constater que certains effets indésirables sont absents (alopécie) pour considérer que la qualité de l'information donnée aux malades fait défaut.

4. Les associations de malades auraient été informées du changement et l'auraient approuvé.

Sans préciser l'origine du mail, MERCK produit un échange entre l'ANSM et Mme Beate BARTES, présidente de VIVRE SANS THYROIDE. Sortante le contenu de ce mail de son

contexte, MERCK essaye de faire croire que les associations de malades ont été associées au changement de formule du LEVOTHYROX.

Il est remarquable de constater que cet argument est également repris par l'ANSM, confirmant l'existence d'une collusion d'intérêts entre l'ANSM et MERCK, collusion anormale compte tenu du fait que la première est le régulateur du secteur économique dans lequel le second intervient.

Cette consanguinité entre le contrôleur et le contrôlé se retrouve également dans le fait que l'ANSM reprend, sans les vérifier, les affirmations de MERCK (sur la stabilité de l'ancienne formule et le respect de la norme 95 / 105 % par exemple, ou sur les différences entre le LEVOTHYROX et l'EUTIROX fabriquée à l'usine de Bourgoin-Jallieu).

De même, on note une volonté commune de ne pas communiquer les documents réclamés par VIVRE SANS THYROÏDE dans le cadre de référés-exploratoires (Pièces n° D1 à D4) et qui aurait permis à l'ANSM et à MERCK de démontrer leur bonne volonté et leur bonne foi. Cette dissimulation concertée d'informations est source de suspicion.

Compte tenu des demandes d'informations judiciaires présentées par VIVRE SANS THYROÏDE et le refus catégorique opposé par MERCK, on comprend mieux la colère exprimée par Mme Beate BARTES, sa présidente, lorsqu'elle découvre les mensonges de MERCK en lisant ses conclusions.

Nous l'avons déjà expliqué maintes fois : les associations n'ont jamais eu la possibilité de dire quoi que ce soit, n'ont nullement été impliquées dans le processus (débuté en 2012 !)

*Il y a eu une « **information** » (très vague, et minimaliste !), oui ... mais très partielle (que les associations, non scientifiques, n'ont pas été en mesure de remettre en question, et qu'elles ont naïvement crue)*

Juste une information ORALE, en 2 ou 3 phrases, en marge d'un congrès « la formule a été améliorée, pour la rendre plus stable, mais le principe actif reste le même et les études ont prouvé une bioéquivalence parfaite ... cela ne changera rien pour les patients (au contraire, il y aura moins de problèmes d'instabilité) »

Bref mail de Merck en septembre 2016, puis rencontre en marge du congrès SFE en octobre 2016.

A l'époque, nous les avons naïvement cru, étions rassurés ...

Les médecins (SFE etc) ont eux aussi été informés seulement en octobre 2016 (via un bref symposium au congrès SFE, sur la « parfaite bioéquivalence » des deux formules).

Personne ne savait que les travaux avaient commencé en 2012 ... (d'ailleurs, mon mail « naïf » de décembre 2016, où je demande si on ne peut pas profiter de ce changement d'AMM pour faire en même temps des boîtes de 3 mois, le prouve ... je n'avais aucune idée que ça faisait déjà plus de 4 ans qu'ils travaillaient là-dessus).

Et ensuite, il n'y a plus RIEN eu jusqu'à fin février 2017 ... où l'ANSM nous a soumis un document d'information pour patients, déjà tout prêt, juste « pour avis », nous avons 2 jours ouvrés (du jeudi soir au lundi matin) pour soumettre d'éventuelles remarques ... et n'avons alors pu faire que quelques améliorations « de forme », sans avoir ni le temps ni les possibilités de mettre en question le fond ... et nous n'avons donc pas réagi devant la phrase « **aucun changement n'est attendu pour les patients** » ... et l'avons répété dans nos informations aux patients, sur notre site, puisque **nous étions confiants, avons cru les paroles de l'ANSM et de Merck, les « tests de bioéquivalence parfaits »** (dont nous ne savions pas comment cela fonctionnait, que c'était uniquement des volontaires sains, en une seule prise ...)

Mail de l'ANSM reçu le 23 février, remarques à renvoyer pour le 27 février ... document publié sur le site de l'ANSM (et le nôtre) le 2 mars 2017, pour une arrivée dans les pharmacies de la nouvelle formule le 30 mars ...

Donc, dire que les associations ont été « consultées et informées » est totalement inexact.

Par ailleurs, même si elles avaient été correctement » informées, les associations n'auraient jamais pu informer TOUS les malades (3 millions) !

Elles sont petites, réunissant à elles deux à peine quelques milliers de malades.

Or, les plaignantes, elles, ne faisaient PAS partie de ces associations, ne venaient PAS sur Internet se renseigner sur leurs problèmes thyroïdiens ou sur leur traitement ... puisqu'**elles allaient parfaitement BIEN, avec l'ancienne formule !**

Et c'est le cas de l'immense majorité des malades qui, par la suite, ont rencontré des soucis avec la nouvelle formule !

Dans une note adressée le 22 février 2018 à la MISSION D'INFORMATION SUR LES MÉDICAMENTS, créée en septembre 2017 par Mme BUZYN afin d'éviter de nouvelles crises sanitaires, l'association VIVRE SANS THYROÏDE dénonce une gestion de la crise par les autorités sanitaires et MERCK. (Pièce n° B7-11)

Ce réquisitoire documenté et charpenté permet de détruire l'argument selon lequel les associations de malades auraient été « associées » au changement de formule.

Une communication exclusivement descendante, aussi bien en amont de la crise que pendant.

- Absence totale d'anticipation des problèmes potentiels car absence de co-construction avec les représentants des professionnels de santé et les associations de patients en amont de la mise sur le marché.
- Absence de prise en compte des alertes et signaux envoyés à l'ANSM par notre association dès le mois d'avril 2017.
- Absence de véritable dialogue, et concertation complètement insuffisante pendant la crise. Refus d'établir des comptes-rendus partagés des réunions. Rétention de certains documents, manque de transparence.

Déni et méthode Coué : les « fake news », qui accentuent les problèmes au lieu de les résoudre.

La communication des autorités sanitaires⁴ est systématiquement rassurante, envers et contre la réalité à de multiples reprises : minimisation systématique et outrancière des problèmes non seulement sanitaires et opérationnels mais aussi éthiques que soulève cette crise, messages incohérents sur la disponibilité des alternatives en officines.

Incapacité à formuler les recommandations qui découlent pourtant directement des rapports de pharmacovigilance.

Le **déni des réalités**, mainte fois constaté, est extrêmement visible pour les patients, et il fait perdre toute crédibilité à l'intégralité de la communication officielle. Il entrave en outre la résolution concrète des problèmes, ce qui ne peut se faire qu'en les regardant en face.

Nos propositions

- Instaurer véritablement le dialogue et la co-construction avec les représentants de patients.
- Ne pas camoufler les difficultés, accepter le débat, et mettre à profit l'expertise-patient pour élaborer des stratégies optimisées (communication, mais aussi sanitaire, logistique...).

⁴ Qui ne fait que reprendre celle de MERCK tout aussi outrancière et euphémistique

- Etablir une **communication sincère** pour qu'elle puisse être partagée.
- S'appuyer sur les associations de patients comme « Point Info Focal Patients » pour le lien avec les patients, dans les deux sens (remontées des points de vigilance ou d'amélioration, et diffusion d'informations).

La note détaille les caractéristiques de la communication exclusivement descendante, aussi bien en amont de la crise que pendant, qui en pratique a plusieurs impacts particulièrement délétères :

Avant la survenue de la crise : absence totale d'anticipation des problèmes potentiels car les représentants des **associations de patients n'ont jamais été consultés ou intégrés** dans des réunions préparatoires en amont de la reformulation et de la mise sur le marché du Levothyrox NF, alors que les démarches étaient engagées par Merck et l'ANSM depuis 2011/2012.

Nous n'avons **appris l'existence du processus en cours que quelques semaines avant la mise sur le marché**, et de manière extrêmement vague sans fourniture d'aucun document explicatif. Et nous n'avons été informés officiellement que quelques jours avant la mise en marché (fin février 2017), lorsque l'ANSM nous a brusquement demandé de relire en 2 jours ouvrables un « texte d'information pour les patients » déjà prêt, et pour lequel nous n'avons pu apporter aucune contribution de fond (en raison du délai et à défaut complet d'information sur le sujet).

Si nous avions été consultés en amont, dans les années qui ont précédé cette mise sur le marché, nous aurions pu :

- Faire part de **notre connaissance des problèmes posés par les changements de formulations** (et les switchs subséquents pour les patients) dans les autres pays (notre association fait partie d'un réseau européen et international d'acteurs associatifs en santé thyroïdienne)
- exposer les points-clés de réussite d'un tel switch, notamment en termes de communication. Proposer de transposer ces points-clés dans une communication mais aussi une gestion opérationnelle et logistique adaptée.
- Emettre des **réserves sur l'étude de bioéquivalence** (qui ne nous a été transmise que plusieurs mois après le début de la crise et à notre demande). Et de fait, proposer des modifications de la communication et de la logistique de déploiement prévues.
- Emettre des réserves sur la capacité logistique des acteurs de terrain (professionnels de santé et associations de

patients) à accompagner un **switch aussi brutal**, switch imposé à 3 millions de patients à cause de la spécificité du marché français (monopole de Merck). Et sur 3-4 mois seulement. Il était **impossible que les médecins notamment puissent suivre correctement sur une si courte période autant de patients switchant de formulation** (rappelons qu'il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite).

De ce fait, nous aurions pu alerter sur les risques pour la population de patients, mais aussi pour les professionnels de santé et les associations (surcharge de travail ingérable). Et proposer une ouverture préalable du marché français de la lévothyroxine pour limiter les risques, ouverture qui aurait pu être opérée avec les spécialités et génériques commercialisés dans les autres pays européens, plusieurs années avant le changement de formule du Levothyrox NF.

Ce dialogue n'a jamais eu lieu.

Au démarrage de la crise : absence de prise en compte des alertes et signaux envoyés à l'ANSM par notre association dès le mois d'avril 2017. Il a fallu attendre plusieurs mois, et l'envoi de courriers recommandés par VST à l'ANSM et à MERCK le 2 juillet 2017 pour que les autorités commencent à réagir, convoquent une réunion avec les associations de patients (6 juillet 2017), réunion qui n'a eu aucune suite à la hauteur des alertes et des enjeux. **Puis l'apparition du sujet dans les médias (mi-août 2017)**⁵ a enfin entraîné la publication d'une « information patients » légèrement modifiée, la mise en place d'un Numéro Vert. Qui a immédiatement été pris d'assaut et débordé, avec des opérateurs peu formés qui répétaient aux patients qu'il fallait « retourner voir leurs médecins pour adapter leur dosage », message qui s'est avéré inapproprié dans les semaines et mois qui ont suivi (comme l'ont démontré les analyses de la pharmacovigilance). Ces analyses ont en effet montré que **pour la très grande majorité des patients ayant signalé des effets indésirables – les deux tiers ! – il n'y avait pas de déséquilibre thyroïdien en cause.**

Aussi les autorités ont-elles relayé d'emblée et sans esprit critique les assertions du laboratoire MERCK, déjà largement diffusées par MERCK par voie de presse (dès septembre 2017), et qui n'évoquaient « que des « dysthyroïdies et des symptômes connus ».

Une fois la crise installée :

Une concertation complètement insuffisante : organisation d'une réunion téléphonique (très courte) et 4 réunions physiques depuis septembre 2017, avec ordres du jour non

⁵ Le tribunal retiendra que l'apparition du sujet dans les médias est tardive. Entre avril et août 2017, MERCK a été particulièrement silencieuse au fur et à mesure que la crise prenait de l'ampleur...

discutables en amont, présentations exclusivement par les autorités de santé (les associations n'ont pas obtenu le droit de présenter malgré leur demande), aucune communication des documents en amont des réunions, et refus d'établir des comptes-rendus car ils devraient « être validés par les participants et intégrer leurs observations et corrections », ce qui est perçu comme problématique par l'ANSM et la DGS (donc refus de conserver une trace des échanges, des points en débat, des difficultés à gérer etc.). Aucune décision n'est à l'ordre du jour de ces réunions. Nous déplorons l'absence complète de dialogue, et la négation des contributions des structures participant à ces réunions.

Une « consultation de façade » et très épisodique des représentants de patients sur des documents d'information pour les patients ou les professionnels de santé, exigeant une validation, et toujours dans des délais extrêmement courts (quelques jours au mieux, parfois quelques heures...) : nous n'avons jamais obtenu une prise en compte correcte de nos observations et modifications. Aussi nous n'avons jamais pu relayer en l'état les documents établis, nous n'avons pu le faire qu'avec une « explication de texte » sur les arrangements avec la réalité. Il n'a jamais été possible d'élaborer en commun une communication partagée et sincère.

Au global : nos requêtes et nos contributions sont en général tout simplement ignorées.

Le mélange de communication « méthode Coué » et de communication strictement descendante crée les conditions idéales pour la répétition de crises sanitaires telles que celle que nous vivons actuellement pour le Levothyrox®.

Et, ce qui est également très grave, la gestion de cette crise contribue à la **perte de confiance des citoyens dans le système de santé, dans les autorités sanitaires et dans les médicaments.** Cette situation est particulièrement inquiétante, et appelle des réformes profondes du système. Pas seulement la nomination d'un « vigile réseaux sociaux » ou d'un directeur de la communication dans telle ou telle instance.

Au global, l'anticipation et la gestion de ce « switch médical géant » imposé à une vaste population de patients (3 millions de malades) a été d'une immense imprudence en termes de santé publique, et d'une grande indigence en termes de communication (sincérité, transparence, écoute, réciprocité...).

5. Responsabilité des médecins / responsabilité des fabricants : la dilution des responsabilités sur le thème « ce n'est pas moi, c'est lui ! »

Pour tenter d'échapper à sa responsabilité, MERCK met en avant celle des médecins et des pharmaciens. Elle prétend qu'ils ont reçu une information directe et qu'ils leur appartenaient de porter cette information à la connaissance des patients.

Cette tentative de dilution de la responsabilité ne résiste pas à l'examen pour plusieurs raisons :

- Au printemps 2017, la position de **monopole de MERCK** empêchait les médecins de proposer une véritable alternative ;
- L'information reçue sous forme d'une « *Dear doctor letter* » ne comprenait pas suffisamment de mise en garde sur les risques d'un changement présenté comme mineur (la comparaison avec l'information reçue en Belgique lors d'un produit équivalent démontre la légèreté blâmable de MERCK) ;
- L'attention était plus attirée sur la disparition d'un excipient à effet notoire (le lactose) que sur les conséquences de ce changement dans le cadre du traitement
- Le public « à risque » était défini de manière restrictive en contradiction avec les informations scientifiques disponibles et les connaissances acquises à l'étranger
- La grande majorité des médecins déclare que cette lettre est passée inaperçue comme tenue de sa rédaction qui ne donnait pas suffisamment l'alerte
- Par souci d'économies, **MERCK n'a pas utilisé son réseau de visiteurs médicaux pour informer les médecins** et les appeler à la vigilance compte tenu du changement de formule.

Quand bien même la responsabilité des médecins et des pharmaciens pourrait être recherchée en raison d'un défaut d'information, cela n'exclut pas la responsabilité de MERCK qui était seule en capacité de modifier la formule, la présentation, la notice et à organiser une information complète et adaptée au marché de 3 millions de consommateurs sur lequel elle détenait un monopole.

C. IDÉES FONDAMENTALES À NE PAS OUBLIER

Dans son analyse du dossier, le Tribunal retiendra les huit informations suivantes :

1. Le LEVOTHYROX une spécialité à *marge thérapeutique étroite*
2. MERCK était en position de *monopole* sur le marché français et les causes du changement de formule ne semble pas justifiées pour des raisons médicales
3. MERCK a tenté de *minimiser* la réalité et l'importance de la *crise*
4. Il existe des *critiques scientifiques* sérieuses et argumentées du changement de formule
5. MERCK entretient des *relations d'intérêts et d'influence* avec de nombreux acteurs du dossier, expliquant pourquoi les malades ne peuvent pas se faire entendre
6. Il existe un *défaut d'information* majeur et incontestable
7. Le comportement de MERCK durant l'été 2017 a été critiquable et a contribué à aggraver la crise
8. Plutôt que de reconforter les malades, MERCK lance une campagne de presse pour les *dénigrer* et décrédibiliser les associations.

1. Marge thérapeutique étroite

Le principe actif du LEVOTHYROX est la lévothyroxine, hormone thyroïdienne de synthèse qui présente une double caractéristique remarquable :

- D'une part, la lévothyroxine est difficile à fabriquer car les quantités d'un comprimé sont déterminées en microgramme (millionième de gramme) et le principe actif est fragile ce qui nécessite un luxe de précaution dans la fabrication de cette spécialité⁶.
- D'autre part la lévothyroxine est une **spécialité à marge thérapeutique étroite**, ce qui signifie qu'une différence de 12,5 microgrammes suffit pour pouvoir voir son effet thérapeutique s'inverser et entraîner des effets nocifs.

⁶ <https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/pharmazie/produktionsprozesse-guido-zimmermann-lindopharm-albtraum-levothyroxin-l/> - traduction libre Pièce n° B2-47.

Cette marge thérapeutique étroite trouve à s'illustrer dans les difficultés d'assimilation de la spécialité qui peut être altérée ou modifiée par le bol alimentaire, raison pour laquelle il est recommandé de l'absorber le matin à jeun une demi-heure avant le petit déjeuner (Pièces n° B1-2 et B1-10).

Tant les sociétés savantes américaine (Pièces n° B1-21) que française (Pièces n° B1-19) recommandent de NE PAS CHANGER de fournisseur en cours de traitement.

En effet, si les excipients sont réputés « neutres », leurs caractéristiques chimiques contribuent à l'assimilation du principe actif : le transfert dans le sang intervient dans la paroi du duodénum et différents facteurs environnementaux (maladies, autres médicaments, autres substances) peuvent altérer, modifier ou empêcher l'assimilation de la lévothyroxine. Ainsi, pour un même dosage de deux formules différentes, la quantité de principe actif assimilé peut dépasser le seuil des 12,5 microgrammes suivant les excipients utilisés et la réaction du malade.

La littérature scientifique rappelle que ce médicament impose de respecter certaines précautions dans son usage :

- En octobre 2017, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a lancé une alerte mondiale sur la lévothyroxine en raison d'une corrélation remarquable entre la prise de lévothyroxine et des attaques de panique. Compte tenu de « *l'impact significatif sur le bien-être et la vie quotidienne du patient* », l'OMS a pris la décision de porter cette information à la connaissance de la communauté internationale en se basant sur 200 cas dans le monde entier (Pièces n° B1-16).
- Dans une note de l'autorité italienne de la santé (Pièces n° B1-18), le Dr Laura SPOLDI révèle les **conséquences mortelles d'un changement de formule sur une femme de 55 ans** d'un poids normal et prenant depuis de nombreuses années du LEVOTHYROX avec lactose (baptisé EUTIROX sur le marché italien). En raison d'une intolérance au lactose et afin de réaliser des économies entre deux spécialités, le médecin a décidé de substituer à la spécialité de MERCK celle du laboratoire TEVA pour les mêmes doses. Après s'être plaint d'un dysfonctionnement cardiaque, confirmée par la lecture de l'ECG, qui a noté extrasystoles supraventriculaires et des extrasystoles ventriculaires, la patiente est décédée. Dans son analyse, l'autorité italienne de la santé conclut : **« la substitution avec l'équivalent médicamenteux pendant le traitement n'est pas recommandée, car l'opération de réétalonnage individuel est difficile et peut induire des risques pour la santé du patient ».**

Cette recommandation est à mettre en parallèle avec au moins trois décès suspects intervenus sur des patientes prenant du LEVOTHYROX nouvelle formule. Ces décès répètent le même schéma : pour des raisons cardiaques sur 3 femmes (32, 48 et 62 ans) ne souffrant d'aucune affection cardiaque et ne prenant pas d'autres médicaments que du LEVOTHYROX nouvelle formule. Pour ces personnes, des autopsies ont été demandées.

- Le Quotidien du médecin a lancé une alerte sur le « *risque de surmortalité en cas de traitement de levothyroxine pour les personnes âgées* », notamment dans les EPHAD (Pièce n° B1-22)

En application du principe de précaution, il est recommandé de faire en sorte que le changement de formule soit particulièrement encadré.

Compte tenu des risques importants mis en évidence par la littérature scientifique et les bonnes pratiques internationales, il est nécessaire de ne pas modifier l'équilibre thyroïdien des malades surtout quand ces malades (et leurs médecins) sont satisfaits, depuis de très nombreuses années, du recours à l'ancienne formule.

2. Situation de monopole de MERCK sur le marché français

Jusqu'en septembre 2017, d'après les comptes de la « Sécurité sociale » ; le marché français de la lévothyroxine était **contrôlé à hauteur de 99 % par les laboratoires MERCK**. L'ANSM porte une responsabilité particulière pour avoir laissé s'installer cette situation de **monopole de fait** (Pièces n° B8-9).

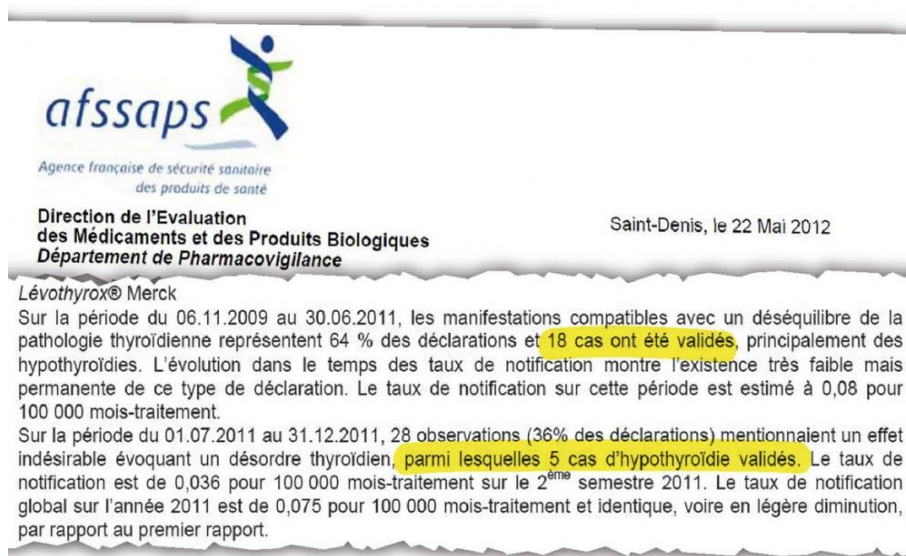
En raison de la marge thérapeutique étroite, les laboratoires MERCK et l'ANSM savaient que toute modification de la formule du LEVOTHYROX pouvait entraîner des effets indésirables graves pour 3 à 10 % des malades. (cf. infra)

Cela résultait tant des études scientifiques, des bonnes pratiques médicales et de l'expérience acquise dans différents pays (Nouvelle Zélande, Israël, Belgique).

Pour justifier le changement de formule, les laboratoires MERCK et l'ANSM avancent deux arguments : le lactose serait une source d'effet indésirable et la stabilité de l'ancienne formule n'était pas assurée.

Cette argumentation ne résiste pas à un examen critique.

- En ce qui concerne le lactose, force est de constater que les laboratoires MERCK et l'ANSM refusent de communiquer les études relatives à cette intolérance (à ne pas confondre avec une allergie⁷).



Or, suivant cet article non critiqué du PARISIEN (Pièces n° B8-11), le nombre de signalements lié à l'intolérance au lactose était de ... 25 en 2012.

Pour 0,00083 % d'effets indésirables signalés, les laboratoires MERCK et l'ANSM ont décidé de modifier la formule pour 100 % des patients. Ce n'est pas cohérent d'un strict point de vue économique et c'est contradictoire avec la situation née du changement de formule.

En effet, ce sont plus de 30.000 signalements d'effets indésirables qui ont été portés à la connaissance de l'ANSM, soit 1.000 fois plus qu'en 2012, sans qu'elle juge opportun d'intervenir.

Au demeurant, il convient de rappeler d'éviter la confusion entre l'intolérance au lactose et l'allergie au lait (Pièce n° B2-24). La première est gênante tandis que la seconde peut être mortelle. Cette odieuse confusion est entretenue par MERCK qui n'hésite pas à parler d'un enfant allergique au lait qui est décédé après avoir mangé une crêpe.

⁷ « L'allergie au lait » est une réaction immunitaire pouvant entraîner la mort du patient par Choc anaphylactique qui ne supporte pas la protéine du lait. L'intolérance est une difficulté à digérer le lactose, faute de la présence d'un enzyme destinée à « découper » ce sucre particulier. L'intolérance n'est pas mortelle et se traduit uniquement par des troubles digestifs (ballonnements, flatulences, renvois, ...)

- En ce qui concerne la stabilité : Depuis le début de la crise sanitaire majeure née du changement de formule du LEVOTHYROX, MERCK, l'ANSM et la ministre de la santé tiennent le même discours : en février 2012, à la suite d'une enquête officielle de pharmacovigilance, et pour limiter les différences de teneur en substance active selon les lots de la spécialité, L'AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ a demandé à la société MERCK SANTÉ, titulaire des autorisations de mise sur le marché des spécialités Levothyrox, d'en restreindre les spécificités de teneur en lévothyroxine sodique dans **les limites de 95/105 % de la dose déclarée sur toute la durée de vie du produit**. A cette fin, la société a sollicité un changement de la formule de ses spécialités, consistant en la modification des excipients utilisés, qui a été autorisée le 27 septembre 2016 par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, au vu de deux études de pharmacocinétique démontrant la bioéquivalence de l'ancienne et de la nouvelle formule.

Ainsi, le discours officiel consiste à rappeler que jusqu'en 2017, l'ancienne formule du LEVOTHYROX comprenait de 90 à 111 % de principe actif ce qui aurait été une source d'instabilité du produit.

Pourtant, en 2005, devant la puissante FDA (*Food & drug administration*), MERCK et sa filiale nord-américaine (GENPHARM) expliquaient que la lévothyroxine sodique commercialisée aux USA sous le nom de NOVOTHYROX était fabriquée en Allemagne et ne se distinguait pas des produits commercialisés sous d'autres noms, si ce n'est l'ajout d'un colorant alimentaire dans les comprimés (Pièces Série B.11).

Or, MERCK et GENPHARM se vantaient que le NOVOTHYROX respectait la norme 95 / 105 % de principe actif. D'un point de vue industriel, il paraît difficile d'admettre qu'une même usine produise le même médicament avec des process de fabrication affectant la teneur en principe actif, surtout quand les quantités sont malaisées à doser puisque l'on parle en microgramme (en millionième de gramme).

S'il existe des doutes sérieux sur les causes réelles justifiant le changement de formule, il n'en va pas de même de la réalité des effets indésirables signalés (ou non) et supportés par des centaines de milliers de malades depuis le changement de la formule.

Il est par ailleurs intéressant de constater que les études de MERCK sur le changement d'excipient (2011) sont antérieures aux demandes de l'ANSM. De plus, MERCK n'a jamais communiqué les études relatives à la stabilité de l'ancienne formule de telle sorte qu'il n'est pas possible d'affirmer que l'ancienne formule respectait ou non la norme 95/105 %.

3. La réalité de la crise

Dans le document intitulé « *Analyse des statistiques des ventes de consommation des médicaments à base de lévothyroxine en France en 2017* » (Pièce n° B7.4), l'association VIVRE SANS THYROÏDE rappelle ces faits essentiels.

La substitution thyroïdienne n'est pas une substitution de confort, mais une médication vitale pour les patients qui la prennent au quotidien. Sur les **3 millions de patients français sous lévothyroxine** actuellement, **plus d'un million** ont subi une ablation de la glande thyroïde, et n'ont donc **d'autres choix pour vivre que la prise de lévothyroxine, quotidiennement et à vie**. S'y ajoutent plus de 120.000 nouveaux patients thyroïdectomisés tous les 3 ans en France. S'y ajoutent également les très nombreux patients dont la glande (fonction endocrine) a été **détruite par deux maladies auto-immunes devenues très fréquentes** dans les pays occidentaux depuis quelques décennies (thyroïdite d'Hashimoto, et dans une moindre mesure thyroïdite de Basedow).

Ces maladies, auxquelles s'additionnent les pathologies moins fréquentes empêchant elles aussi la thyroïde de produire les hormones nécessaires pour vivre normalement, touchent près de **2 millions de personnes en France...**

La thyroïde est une glande très sensible aux pollutions environnementales notamment. Elle est davantage sollicitée dans le métabolisme féminin. **Près de 85 % des patients sous lévothyroxine sont des femmes et des jeunes filles.**

Dans son rapport de pharmacovigilance en date du 10 octobre 2017 (Pièce n° B2-45), l'ANSM expliquait

*Au total, 3890 cas ont été rapportés sous LEVOTHYROXNF par le laboratoire et 5062 cas dans la BNPV (dont 1150 évocateurs d'une dysthyroïdie). Le nombre de signalement d'EI avec LEVOTHYROX NF est inédit, avec un possible effet amplificateur du portail de signalement et des réseaux sociaux. Sur la période de l'enquête, le **pourcentage de patients signalant des EI avec LEVOTHYROX NF représente 0,59% des patients exposés.***

Dans son rapport du 30 janvier 2018 (Pièce n° B2-46), mettant à jour son précédent rapport, l'ANSM ajustait les chiffres pour reconnaître

*Au total, 14 271 cas ont été rapportés sous LEVOTHYROX NF par le laboratoire (dont des doublons avec les données de la BNPV qu'il n'a pas été possible d'identifier) et 12 248 cas dans la BNPV (dont 4 030 cas comportant une information sur le bilan thyroïdien). Le nombre de signalement d'EI avec LEVOTHYROX NF est inédit, avec un effet amplificateur du portail de signalement et des réseaux sociaux. Sur la période de l'enquête, **le pourcentage de patients signalant des EI avec LEVOTHYROX NF est estimé à 0,75% des patients exposés.***

De l'aveu des associations, ce chiffre paraissait notoirement sous-évalué car il ne tenait pas compte

- Des personnes dépourvues d'un accès internet ou renonçant à la procédure de signalement particulièrement long et complexe ;
- Des personnes ne pouvant pas s'exprimer car placées, par exemple, dans un EHPAD ;
- Des personnes ayant décidé de bricoler une solution en se fournissant directement à l'étranger.

En janvier 2018, M. Thierry HULOT, président de MERCK France, reconnaissait que « 90 % des malades n'ont aucun problème avec le nouveau Levothyrox » (Pièce n° B3-21), c'était reconnaître qu'au moins 10 % ne supportaient pas la nouvelle formule ce qui représente 200 à 300 000 malades.

De son côté, l'association VIVRE SANS THYROÏDE procédait à une « analyse des statistiques de ventes et de consommation des médicaments à base de lévothyroxine en France en 2017 » (Pièce n° B7-4) à partir de la source Medic'Am 2017 accessible sur le site de la CNAM.

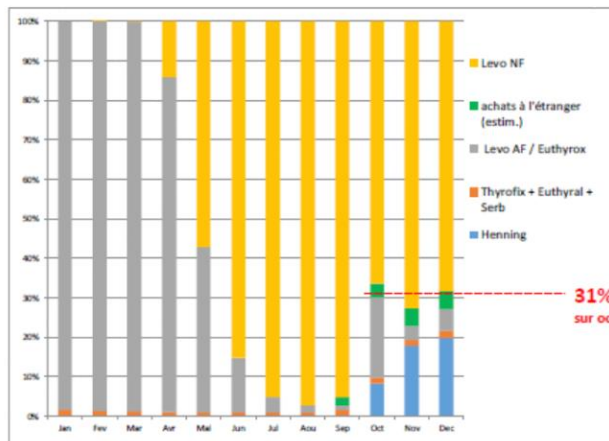
Les conclusions de cette étude sont sans appel. Ce ne sont ni 0,75 % ni 10 % des malades qui ont changé de médicament à base de levothyroxine entre janvier et décembre 2017 mais bel et bien **31 %** soit près d'**un million de malades**, dans le cadre d'une évaluation basse car le chiffre des achats à l'étranger sont sous-estimés.

Consommation des différentes formulations de levothyroxine (année 2017, sur base des délivrances en pharmacies, et après retraitement des sur-délivrances)

En moyenne sur le 4ème trimestre 2017, 31% de la consommation française de comprimés de levothyroxine s'est faite sur d'autres médicaments que le Levo NF.

Un switch massif des patients français a été opéré au dernier trimestre 2017, alors que les alternatives étaient (et sont encore) difficilement accessibles dans les pharmacies (donc malgré cet obstacle) !

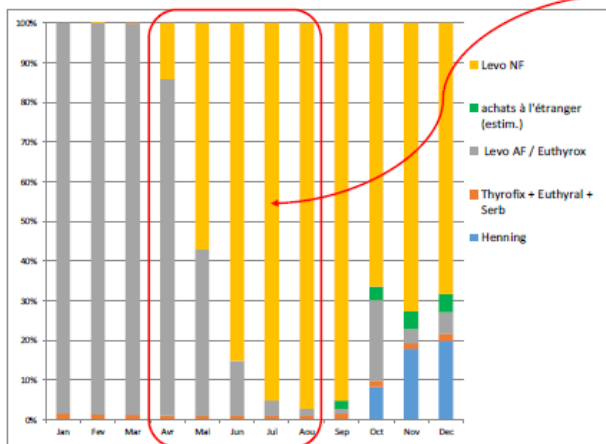
Par mois :



Répartition de la consommation des médicaments à base de levothyroxine en France en 2017 (base 100) – source Medic'Am 2017
www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/

Un switch impose, brutal et imprudent

La courbe du switch imposé à la totalité des 3 millions de patients français entre avril et juillet 2017 est extrêmement rapide : il était plus qu'imprudent de procéder ainsi sur un marché en monopole !



En 4 mois, la quasi-totalité des 3 millions de patients français sous levothyroxine a dû switcher du Levo AF au Levo NF, sous contrainte du monopole de Merck (et sans information).

Comment pouvait-on imaginer que cela se ferait sans difficulté et avec la supervision médicale nécessaire (nombre de consultations pour vérifier l'équilibre etc) ?

Répartition de la consommation des médicaments à base de levothyroxine en France en 2017 (base 100) – source Medic'Am 2017
www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/

Dans le document « *Analyse des statistiques des ventes de consommation des médicaments à base de lévothyroxine en France en 2017* » (Pièce n° B7-4), l'association VIVRE SANS THYROÏDE commente les données ci-dessus décrites dans les termes suivants :

1/ En moyenne sur le 4^{ème} trimestre 2017, **plus de 30% de la consommation française de comprimés de lévothyroxine s'est faite sur d'autres médicaments que le Levothyrox NF.**

Et ce malgré les difficultés qu'ont expérimentées de très nombreux patients pour accéder aux "alternatives" mises en marché plus ou moins temporairement (certains n'ayant jamais pu les obtenir voire se les faire prescrire).

Et malgré la mise à disposition des différents dosages dans des proportions non conformes à la consommation moyenne française pourtant connue.

Bien loin du message officiel qui, pour tenter de rassurer, indique en janvier 2017 que **"seulement 0,75% des patients ont signalé des effets indésirables sous Levothyrox NF"**, nous sommes face à un mouvement de **rejet massif du Levothyrox NF de Merck par les patients français, près d'1 million d'entre eux** ayant, malgré les obstacles, switché sur d'autres spécialités (au prix souvent d'acrobaties dans les dosages, comme le montrent les statistiques). Ce fait est très inquiétant, et pourtant il est complètement tu par les autorités sanitaires.

2/ (...) La consommation réelle des patients français n'ayant pas augmenté au dernier trimestre 2017, et les patients ayant consommé préférentiellement les alternatives quand ils sont enfin parvenus à se les procurer, une bonne partie de la "part de marché" encore affichée par Merck actuellement est faussée. La réalité de la consommation est bien moindre (environ 69% de part de marché Merck sur les comprimés consommés au dernier trimestre 2017, et non 87% comme affiché dans les ventes).

3/ Les statistiques 2017 nous montrent également la **violence du switch géant imposé aux patients français par Merck avec l'aval des autorités** : en seulement 4 mois, **la quasi-totalité des 3 millions de patients ont switché de force (et généralement sans même le savoir) sur le Levothyrox NF !**

Alors qu'un suivi médical est indispensable en cas de switch sur la lévothyroxine (médicament à marge thérapeutique étroite), **l'engorgement médical prévisible** que cela allait créer n'a pas été anticipé, pas davantage que les précautions utiles n'ont été prises en tirant les enseignements des expériences (réussies ou ratées) des autres pays sur des sujets identiques.

Par ailleurs, à la lecture du dernier rapport de pharmacovigilance (juillet 2018), il apparaît que le nombre de signalements dépasse les 30.000. En soi, ce chiffre est très important car il constitue à lui seul un tiers de tous les signalements reçus par l'ANSM au cours de l'année 2017.

Une analyse des résultats des signalements fait apparaître plusieurs éléments inquiétants :

- un tiers des signalements pourrait être imputable à un **déséquilibre thyroïdien**,
- mais **deux tiers ont une cause inconnue**, ce qui explique pourquoi le vice-président de l'ANSM, le professeur PIGEMENT, réclame depuis des mois une étude sur les causes de ces effets indésirables constatés
- contrairement aux affirmations de MERCK, les effets indésirables ne concernent pas uniquement des hypothyroïdies mais la prise de la nouvelle formule a pu occasionner les effets cliniques d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie.

Pour faire face à la critique, MERCK a trouvé l'astuce d'accuser les malades d'être victimes d'un effet NOCEBO, sans se rendre compte que **sa responsabilité est engagée dans la création des conditions pour générer l'effet NOCEBO** (défaut d'information initial, défaut de communication lorsque la crise éclate, refus de communiquer des documents sollicités par les associations, y compris par voie judiciaire, discours uniforme entre l'ANSM et MERCK laissant penser qu'il existe un partage des mêmes éléments de langage).

4. Critiques scientifiques relatives au changement de formule

4.1 Approche d'un chimiste, M. Jacques PUECH

Actuellement retraité et âgé de 80 ans, M. Jacques PUECH est ancien maître de conférences en physico-chimie biologique à l'Université Paul Sabatier Toulouse III. Son CV démontre qu'il s'agit d'un scientifique reconnu ayant publié dans de nombreuses revues internationales et dont les travaux ont fait date, en leur temps (Pièces n° B9-1) et ... sans lien avec l'industrie pharmaceutique.

Dans une note intitulée « *Pour l'étude scientifique des effets du Lévothyrox Nouvelle Formule* » (Pièce n° B9-2), il procède à une analyse critique du changement de formule.

Le Lévothyrox ancienne formule AF contient en plus du lactose. Il se trouve que ce Lévothyrox a peu d'inconvénients. L'intolérance au lactose est peu répandue sauf en Afrique équatoriale et en Asie de l'Est. Elle dépend de la quantité de lait ingéré. Quelle que soit sa teneur en thyroxine, un comprimé

de Lévothyrox AF contient à peu près 65 milligrammes de lactose, c'est à dire guère plus que ce qu'il y a dans 1/10 de verre de lait de vache. Cela est sans conséquence sauf pour les personnes extrêmement intolérantes

Le Lévothyrox nouvelle formule NF ne contient pas de lactose mais du mannitol, qui n'a pas la même structure chimique, et de l'acide citrique. Ces substances ne sont pas toxiques en quantités contenues dans les comprimés. Pourtant, **on constate avec NF des troubles plus fréquents et plus graves qu'avec AF.** (...).

Imposer la consommation exclusive du Lévothyrox NF nuirait à la population et empêcherait de fait la recherche de meilleurs modes d'administration de la thyroxine.

On ne connaît pas les causes des troubles provoqués par le Lévothyrox NF. En attendant qu'elles soient élucidées, au moins en partie, et qu'il y soit remédié, il est prudent de tenir compte avant tout des résultats cliniques.

La fabrication, la prescription, la délivrance en pharmacie du Lévothyrox avec lactose ainsi que l'information du public doivent redevenir libres en permanence, partout, effectivement et entièrement.

Le Tribunal retiendra sa conclusion scientifique

L'hormone thyroïdienne normalement sécrétée par la glande thyroïde pénètre dans les cellules de l'organisme grâce à un processus complexe impliquant des protéines spécifiques de transport. Le traitement de l'insuffisance thyroïdienne par la prise orale de thyroxine synthétique n'est pas facile car la thyroxine est insoluble dans l'eau. L'adjonction d'excipients permet tout de même d'assurer son arrivée dans le sang. La nouvelle formule du médicament provoque des troubles dont on ne comprend pas encore l'origine. Il est possible que le fonctionnement des protéines de transport soit perturbé. **L'ancienne formule doit être mise à la disposition de tous les malades, sans aucune restriction, car elle a beaucoup moins d'inconvénients.**

4.2 M. Pierre-Alain Vitte, chimiste de l'industrie pharmaceutique

Monsieur Pierre-Alain VITTE est un chimiste de l'industrie pharmaceutique dont le CV (Pièces n° B9-3) et les déclarations d'intérêts (Pièces n° B9-4) permettent d'apprécier le sérieux et la compétence.

Dans une longue note argumentée et sourcée (Pièces n° B9-5), il détaille sa critique de la nouvelle formule en mettant notamment en cause la présence d'acide citrique qui viendrait altérer les sels de levothyroxine

la nouvelle formulation de Levothyrox, mise sur le marché par Merck KGaA en 2017 ne serait pas équivalente à l'ancienne formulation de Levothyrox qui contenait du lactose comme excipient.

Cette conclusion résulte de l'analyse de documents officiels de l'ANSM (rapports, communiqués), de Merck KGaA (rapport "Clinical Trial Report, EMR200125-001, 2014, 1628 pages", brevet, US 20150231101 A1, 2013) et de publications scientifiques (base de données PubMed, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) disponibles sur Internet. (...)

*D'après l'ensemble des documents disponibles, **la seule hypothèse plausible** pouvant expliquer les effets indésirables observés avec la nouvelle version de Levothyrox est une **variabilité de dosage en levothyroxine sodique (principe actif)** entre les comprimés ou les lots de comprimés. (...)*

*Merck KGaA et l'ANSM prétendent que la nouvelle formulation de Levothyrox présente la même efficacité thérapeutique et la même tolérabilité que l'ancienne, **sans qu'il n'y ait eu la moindre démonstration clinique**. La levothyroxine présente une marge thérapeutique étroite.*

Le mélange de mannitol et d'acide citrique conduirait à l'obtention d'un médicament plus stable et présentant la même efficacité thérapeutique que l'ancienne formulation. Ce concept est protégé par le brevet sus cité.

Or, ce concept va à l'encontre de nombreuses études publiées dont celle de Patel et al. (International Journal of Pharmaceutics 2003, 264, 35-43) qui démontre que la levothyroxine sodique est plus stable en milieu basique (pH > 7).

L'ASSOCIATION LEVOTHYROXINE SODIQUE – ACIDE CITRIQUE

Le **sel sodique de levothyroxine** (25 à 200 mcg, 31 à 250 nmoles) est mélangé avec un large excès d'un acide tricarboxylique, l'acide citrique, (0,85 mg, 4000 nmoles).

Si l'on considère les groupements acides, l'acide citrique est entre 53 et 424 fois plus concentré que la levothyroxine.

Ce **mélange est donc une aberration pharmaceutique**. Le groupement carboxylique salifié par le sodium est désalifié par l'acide citrique. Un équilibre va se créer en fonction du rapport des concentrations en sel sodique et acide citrique. Ce rapport étant très en faveur de l'acide citrique, il est prévisible que la levothyroxine se retrouvera essentiellement sous sa forme acide. **Il faut rappeler que seul le sel est soluble dans l'eau et donc absorbable.**

(...°) Par conséquent, **les risques de variabilité en contenu en levothyroxine sodique sont élevés et ne garantissent pas la reproductibilité des résultats requise dans le cadre de la fabrication des médicaments au regard des bonnes pratiques de fabrication.**

La méthode de préparation des comprimés de levothyroxine par lit fluidisé a été décrite comme très complexe. Les risques de variabilité du contenu en levothyroxine sodique sont donc élevés.

Ni Merck KGaA, ni l'ANSM n'a déterminé les taux en levothyroxine sodique des comprimés. Il est inévitable que les comprimés contiennent la levothyroxine à la fois sous forme acide et salifiée.

EN CONCLUSION, UN DOUTE SÉRIeux S'INSTALLE QUANT À LA QUALITÉ SCIENTIFIQUE ET RECEVABILITÉ RÉGLEMENTAIRE DE L'ÉTUDE DE BIOÉQUIVALENCE QUI NE PERMET EN AUCUN CAS DE CONCLURE EN L'ÉQUIVALENCE THÉRAPEUTIQUE DES DEUX FORMULATIONS DE LEVOTHYROX EN TERMES D'EFFICACITÉ ET DE TOLÉRANCE.

En conclusion, M. Pierre-Alain VITTE présente ses recommandations

Par cette attestation, j'entends mettre en évidence la **faiblesse scientifique du dossier présenté** par Merck KGaA pour obtenir l'AMM de la nouvelle formulation de Levothyrox.

En l'état, l'expert en pharmacologie et pharmacocinétique ne peut que constater que **les données scientifiques et techniques disponibles** de la part de l'ANSM et de Merck KGaA concourent à étayer l'hypothèse selon laquelle la

nouvelle formulation de Levothyrox mise sur le marché par Merck KGaA en 2017 **ne serait pas équivalente à l'ancienne formulation de Levothyrox** qui contenait du lactose comme excipient.

CONSÉQUENCES

Face à tant de contradictions, d'approximations et de manquements aux pratiques scientifiques usuelles, je, Mr Pierre-Alain Vitte, Docteur d'Etat ès Sciences Pharmaceutiques, en tant qu'expert en pharmacologie et pharmacocinétique, émets des doutes quant à la qualité scientifique des résultats présentés par Merck KGaA et acceptés par l'ANSM. Des éléments scientifiquement convaincants et concordants laissent à penser que la production de Levothyrox souffre de biais qui doivent être étudiés en profondeur.

Devant un tel nombre de cas et compte tenu des questions scientifiques sous-jacentes à cette affaire, **je considère qu'il N'EST PAS ÉTHIQUE D'IMPOSER LA NOUVELLE FORMULATION à des patients intolérants.**

Je suggère que les AUTORITÉS DE SANTÉ COMPÉTENTES MAINTIENNENT LA COMMERCIALISATION DE L'ANCIENNE FORMULATION DE LEVOTHYROX tant que des éclaircissements valides scientifiquement n'auront pas été apportés par Merck KGaA ou l'ANSM.

Le Tribunal ne manquera pas de rapprocher cette analyse de la prise de position publique de M. le professeur PIGEMENT, hépatologue et vice-président de l'ANSM (Pièce n° B8-12) qui déclare

Compte-tenu de leur déception et puisque l'incompréhension est totale entre les pouvoirs publics et les associations, **une étude scientifique précise de ce qui s'est passé avec ce médicament devient nécessaire.**

Tout comme **la publication de l'intégralité du rapport de pharmacovigilance de 2012** (qui a justifié le changement de formulation NDLR).

Ce qui me préoccupe le plus aujourd'hui est le fossé qui se creuse entre les affirmations d'une élite médicale et la parole des patients.

Cela est d'autant plus troublant que les lois Kouchner de 2002 et Touraine de 2016 réaffirment le rôle et la place du malade. Pourtant, depuis des mois, deux mondes existent sans se rencontrer : celui des sachants et celui de ceux qui vivent avec la réalité de leurs effets indésirables.

Il faut rester humble dans les accusations mais je le dis : se retrancher, comme le font certains grands professeurs, derrière l'effet « nocebo » est une solution de facilité ! Je comprends

leur trouble face au manque d'explication rationnelle des effets indésirables mais les mettre sur le compte de la résonance médiatique est trop simple. Il reste une énigme : 67% des malades ont une TSH (le dosage sanguin des hormones) normale. **C'est préoccupant. Il faut des analyses.**

Or, contre toute attente, l'ANSM et MERCK refusent de communiquer ces analyses.

4.3 Dr William Rostene, l'approche d'un biologiste spécialiste de la régulation hormonale

Le Dr William ROSTENE est Directeur de recherche émérite à l'INSERM, Ancien président de la commission scientifique de l'INSERM « Régulations hormonales » et Président de la Société de Biologie (Pièce n° B9-6). Il est particulièrement compétent pour présenter une étude scientifique du changement de formule du LEVOTHYROX.

Dans un article intitulé « *Levothyrox : pourquoi avoir changé sa formule ? On nage en hormone trouble* » (Pièce n° B9-7) il reprend toute une série de critiques scientifiques.

Nous renvoyons à cet article pour le détail des critiques et des biais affectant la seule étude de bioéquivalence sur laquelle se base l'ANSM pour délivrer l'AMM.

En effet, rappelons que MERCK choisit la procédure de modification de l'AMM pour éviter de déposer une nouvelle demande pour son nouveau brevet, ce qui aurait nécessité des tests *in vitro* et une analyse du dossier autrement plus sérieuse.

Pour l'heure, retenons la conclusion du Dr ROSTENE :

Alors que le **principe de précaution** a souvent été utilisé, parfois à tort, par les autorités sanitaires, il serait grand temps, puisque les plaintes sur des effets secondaires de la nouvelle formule se multiplient, de prendre **LA SEULE DÉCISION ADÉQUATE, QUI EST DE REVENIR À L'ANCIENNE FORMULE**, et ce d'une manière non temporaire, tant que de nouvelles études soient réalisées pour mieux comprendre le phénomène.

Dans une interview au journal LES JOURS, le Dr ROSTENE⁸ se montre encore plus précis dans sa critique et plus exigeant dans ces recommandations :

« **Oui c'est une crise sanitaire,**
(...)

⁸ <https://mobile.twitter.com/lesjoursfr/status/999722389498810368?s=12>

[Le LEVOTHYROX] c'est pas quelque chose que l'on peut acheter comme du paracétamol parce qu'on a mal à la tête. C'est **absolument indispensable pour vivre**.

(...)

L'ANCIENNE FORMULE DOIT ABSOLUMENT CONTINUER À ÊTRE PRESCRITE. Et on ne

comprends pas pourquoi en France on ne l'a pas. Aujourd'hui on est dans une mondialisation, si moi j'avais des problèmes comme ça et que je devais aller en acheter et bien j'irais en Allemagne, j'irais en Espagne et j'irais m'acheter de l'Euthyrox si je me sentais bien avec l'ancienne formule. Et je laisserais tomber ce que les français ou le gouvernement français peut dire sur ce produit. »

Lors de son intervention à la barre du Tribunal administratif de Paris le 29 juin 2018 (procédure de référé liberté) confirmant ses déclarations passées (Pièces n° B4-5 et s.), le professeur William ROSTENE a encore tenu à préciser son analyse scientifique par un mail reçu dimanche 1^{er} juillet 2018

Tout cela ne retire en rien le fait que cette nouvelle formule, même si elle n'avait touché qu'un seul patient, a provoqué des effets que l'ANSM ou le ministère ne sont pas capables aujourd'hui d'en analyser les causes, laissant les patients démunis.

Mon argument scientifique est qu'une étude de bioéquivalence ne permet pas d'estimer le métabolisme d'une molécule dans le sang telle que sa demi-vie et donc son efficacité. Pour cela une véritable étude de biodisponibilité avec des mesures de T3 et T4 liés et libres ainsi que de la TBG et de la TSH sont nécessaires et ce, avec les concentrations correspondant à la réalité thérapeutique, c'est-à-dire 100 microgrammes de L-thyroxine pendant au moins 1 mois.

La ministre devrait se tourner vers des laboratoires publics, indépendants de l'ANSM, et qui seraient tout-à-fait capables de réaliser ce type d'expériences chez l'animal et chez l'homme dans le cadre d'une action concertée et un appel d'offres.

Tester non seulement l'AF versus la NF mais aussi les autres spécialités ce qui devrait permettre d'obtenir une réponse scientifique claire, ce qui n'est pas le cas actuellement. Il faut que de telles expériences puissent être réalisées avant que les produits ne disparaissent.

En parallèle, une étude de ces divers spécialités mises sur le marché en HPLC et spectrométrie de masse avec des standards de référence devraient donner une bonne idée de ce qui peut se passer dans le temps avec ces produits et déterminer leurs qualités qualitatives.

Non seulement il existe le produit de Bourgoin Jallieu mais au moins 3 laboratoires commercialisent la L-thyroxine avec lactose en UK. Teva, Actalis et Mercury Pharma. Est-ce que ces génériques sont vraiment de mauvais produits ? Ont-ils été testés ? Je ne pense pas que les autorités britanniques soient plus laxistes que les nôtres pour délivrer des autorisations de mise sur le marché.

Vous savez sans doute qu'il existe un véritable scandale depuis des années sur l'approvisionnement en médicaments en France. Mais il faut aussi savoir que parfois les laboratoires pharmaceutiques préfèrent vendre leurs produits dans des pays où la marge commerciale est plus intéressante que dans notre pays.

Le tribunal retiendra **qu'il n'existe aucun impératif thérapeutique à ce changement de formule**. Le « Switch » entre l'Ancienne et la Nouvelle formule du LEVOTHYROX perturbe encore, plus d'un an après, de nombreux malades (cf. les témoignages des requérants).

Il est particulièrement inconséquent de leur imposer contre le gré un changement de médicament dont la seule raison est le refus par l'administration de reconnaître son erreur et de la réparer en prenant des mesures simples, économiques et humaines.

4.4 Attestation du Dr Joëlle COHEN, endocrinologue à Paris (17)

Dans son attestation (Pièces n° B9.9), le Dr Joëlle COHEN confirme la situation de détresse des malades après le changement de formule du LEVOTHYROX. Elle a pu constater que les spécialités alternatives ont permis à certains malades de (re) trouver un équilibre thyroïdien après plusieurs mois d'errances médicales involontaires.

Mais elle constate également que pour certains malades, seul le retour à l'ancienne formule du LEVOTHYROX avec lactose a permis de mettre fin aux graves effets indésirables qu'elle décrit dans son document. Lors de l'audience devant le Tribunal administratif de Paris le 29 juin 2018 (référé liberté), le Dr Joëlle COHEN, endocrinologue, a rappelé cette évidence :

« Des chaînes de solidarité se sont mises en place, beaucoup de « débrouille ». Il y a **beaucoup d'angoisses**, une perte totale de confiance (dans les labos, les médecins, le gouvernement ...).

Les gens ont l'impression de vivre avec une « épée de Damoclès » (la **disparition de l'ancienne formule**) **programmée pour la fin de l'année** vient s'ajouter aux difficultés rencontrées pour se procurer, dès à présent, de l'EUTHYROX ».

5. Des conflits d'intérêts à la collusion des intérêts

5.1 Exclusion du rapport parlementaire «mission d'informations flash » présidée en octobre 2017 par M. Jean-Pierre DOOR

Les relations de M. Jean-Pierre DOOR avec l'industrie pharmaceutique et décriée (Pièces n° B10-1). Il est tout d'abord curieux que la commission des affaires sociales de l'Assemblée se saisisse à chaud d'un sujet aussi sensible et complexe que la crise du Lévothyrox alors que, dans le même temps, le Parquet ouvrait une enquête préliminaire.

C'est d'autant plus curieux que ce n'est pas la commission qui procède aux auditions mais Monsieur Jean-Pierre DOOR seul. Certaines associations présentes ont eu le sentiment d'un traitement pour le moins différencié :

- Trois associations sont entendues ensemble dans la plus grande confusion dans un temps court (moins d'une heure) ;
- M. Thierry HULOT, président de MERCK France est reçu en tête à tête sans débat contradictoire ou questions posées par les autres membres de la commission permanente de l'Assemblée.

Une présidente d'association est ressortie de cette rencontre avec un sentiment de complaisance de la part de M. Jean-Pierre DOOR à l'égard du patron de l'industriel et une condescendance appuyée du médecin à l'égard des associations qui représentent des malades qui ne cessent de se plaindre pour pas grand-chose.

En octobre 2017, le dossier n'était pas cristallisé et en décidant de créer une commission d'informations « flash », Monsieur Jean-Pierre DOOR a pris le risque de remettre un rapport écrit dans l'urgence, comprenant des informations incomplètes, ne prenant pas la peine de se faire communiquer des documents administratifs indispensables (comme les causes du changement de formule) en privilégiant de manière éhontée la parole de l'industriel par rapport à celles des représentants des malades et en s'appuyant sur l'analyse d'un professeur connu pour ses liens d'intérêts avec l'industrie du médicament et sa cécité pendant 10 ans sur le MEDIATOR alors qu'il était vice-président de la commission des autorisations de mise sur le marché de l'AFSSAPS, puis ANSM⁹.

⁹

Au final, ce rapport prématuré reprend une formule ciselée par une agence de communication rémunérée par MERCK « **ce n'est pas une crise sanitaire c'est une crise médiatique** ».

Les faits survenus depuis la remise de ce rapport viennent contredire cette conclusion. En conséquence, le tribunal ne devra pas se laisser abuser par ce travail de commande, bâclé et prématuré.

5.2 Dr Nocebo et Pr « KOL »

Dans son ouvrage, le Dr DALBERGUE¹⁰ présente les KOL dans les termes suivants :

« Il faut chouchouter ces « leaders d'opinion car ils soufflent quasiment le texte des ordonnances de leurs confrères libéraux. (...) les plus puissants d'entre eux, orateurs dans des congrès internationaux, présidents de sociétés savantes transnationales, auteurs de dizaines d'articles dans les prestigieuses revues scientifiques anglo-saxonnes, se voient coller l'étiquette de KOL « key opinion leader », c'est-à-dire littéralement « leader d'opinion clef ». Eux ne font pas l'opinion mais tout simplement la pluie et le beau temps en orientant les prescriptions de leurs pairs »

Sur le site des médecins blogueurs¹¹, le professeur BERGMAN est présenté dans les termes suivants :

Jean-François Bergmann a laissé passer le Vioxx et n'a pas vu les effets indésirables du Mediator -- Jean-François Bergmann, d'abord, dont l'incompétence et les conflits d'intérêts ont motivé sa « démission » forcée de la vice-présidence de la commission d'AMM en décembre 2012 après dix ans à ce poste. De fait on peut dire que JF Bergmann a eu beaucoup de chance d'échapper à une mise en examen. Il est probable qu'il doive cette chance à ses talents de comédien car il a pris garde de faire profil bas et de dire combien il regrettait de n'avoir rien vu (« je m'en veux »). **JF Bergmann et sa compétence** - Sa cécité concernant le Mediator a persisté pendant les dix années passées en tant que vice-président de la commission des autorisations de mise sur le marché de l'AFSSAPS, puis ANSM. Tout en se présentant comme un éminent pharmacologue, ayant formé à lui tout seul la moitié du personnel de l'ANSM, il affirme que la raison principale de son absence de réaction, alors même qu'on lui signalait

¹⁰ Dr Bernard Dalbergue, *Omerta dans les labos pharmaceutiques*, Flammarion, 2014

¹¹ <http://www.clubdesmedecinsblogueurs.com/category/bergmann-jean-francois>

régulièrement des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en lien avec le Médiator était que « le laboratoire n'a jamais admis la similitude pharmacologique entre l'isoméride et le benfluorex. ». En tant que responsable et éminent pharmacologue il disposait pourtant de quelques petits indices qui auraient dû lui mettre la puce à l'oreille : (1) Le benfluorex avait pour suffixe « orex » qui est le suffixe des coupe-faims, même si le laboratoire Servier le présentait comme un antidiabétique afin d'obtenir son AMM, (2) Il était le troisième médicament de la même famille, celle des **fenfluramines**, à avoir été accusé de provoquer des effets indésirables cardiaques et le deuxième à avoir provoqué un effet indésirable bien spécifique et reconnaissable, difficile à « rater » l'hypertension artérielle pulmonaire ou HTAP. A propos de cet effet indésirable il dit, avec pas mal de cynisme dans l'article : « Je m'en veux de ne pas avoir senti tout ça, en 2007, et appelé à une grande étude prospective. Il fallait du nez : à ce compte, pourquoi ne pas croiser la consommation de Toblerone et les entorses de chevilles ? » (3) Pourtant, la première fenfluramine à avoir été retirée du marché pour avoir provoqué des HTAP était **l'aminorex**, un anorexigène, retiré du marché américain en 1968. La deuxième était l'Isoméride ou dexfenfluramine, dont la licence a été retirée en septembre 1997 par la FDA aux Etats-UNis après qu'une troisième équipe de médecins, celle de la clinique Mayo, eut dénoncé publiquement des cas inquiétants de valvulopathies chez les patients prenant ce médicament. (4) Le benfluorex, pour sa part, a un métabolite commun avec l'Isoméride, ce qu'un éminent pharmacologue ne pouvait ignorer (Le métabolite actif principal du benfluorex, comme des autres fenfluramines, est la 3-trifluorométhyl amphétamine ou norfenfluramine, **l'amine de base qui a servi au développement des autres composés. Le benfluorex lui-même est, par exemple, complètement métabolisé et n'est pas détectable dans le plasma**) (5) En 1996, alors que JF Bergmann siégeait à la commission de la transparence, **Lucien Abenhaim et coll** publiaient dans le New England journal of medicine un article qui a fait beaucoup de bruit, confirmant la relation entre dérivés de la fenfluramine et HTAP Ajoutons que l'isoméride était un produit Servier. **JF Bergmann côté conflits d'intérêts : cas personnel et positionnement** Une recherche sur la base de données transparence santé permet de constater que JF Bergmann totalise 70 conventions entre janvier 2012 et le premier semestre 2015. D'autre part, dans un autre article on apprend que, tout en ayant des fonctions de régulation des médicaments au sein de cette commission qui avait des pouvoirs quasi discrétionnaires en matière de mise sur le marché de médicaments et de modification de mise sur le marché, JF Bergmann travaillait pour de nombreux laboratoires. Qu'il a aussi fait placer son beau frère, Joseph Emmerich [16], à la tête d'un service très important de l'ANSM, ce qui a permis au dit Joseph, aussi blanc que son beau-frère Jean-François en matière de conflits d'intérêts, d'accéder aussi à la commission des médicaments à

usage humain (CHMP) de l'agence européenne du médicament qui donne des avis sur la mise sur le marché des médicaments au niveau européen. JF Bergmann a trouvé entretemps un emploi qu'on peut penser très bien rémunéré chez Prioritis [17] où son profil d'ancien membre de la commission d'AMM est bien mis en avant, ce qui est normal, puisque cette société a pour clients les compagnies pharmaceutiques, et pour activité le conseil stratégique et la constitution de dossiers pour les médicaments qui vont être évalués par les autorités régulatrices. C'est-à-dire qu'elle contribue à l'« enfumage » dont JF Bergmann dit avoir été victime pendant qu'il occupait le poste de vice-président de la commission d'AMM. **Sur son positionnement vis-à-vis des conflits d'intérêts.** JF Bergmann assure qu'ils n'ont aucune influence sur les décisions prises dans les commissions. On ne peut pas dire que ce fut le cas pour le Rédux, version américaine de l'Isoméride dont Servier avait cédé la licence pour les Etats Unis à Wyeth. En effet, après un premier refus par une commission de mettre ce médicament sur le marché en 1995, un point de procédure fut invoqué par la hiérarchie de la FDA, au sein de laquelle se trouvait un médecin ayant travaillé pour Wyeth sur un autre anorexigène, Michael Weintraub, pour que se réunisse une deuxième commission recomposée qui donne, cette fois le feu vert. J'ai déjà dit que cette AMM fut retirée en 1997 en raison des effets indésirables du médicament. **JF Bergmann affirme aussi cumuler les conflits d'intérêts et en être fier.**

La plupart des médecins mis en avant par MERCK disposent de liens d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique.

Montant des sommes déclarées comme perçues par les professeurs de médecine intervenant dans les médias au sujet du <u>Levothyrox</u> pour évoquer (<u>Effet Nocebo</u> , erreur de communication, absence de toxicité, problème <u>psycho-sociologique</u> , etc...) de 2012 à 2017, en provenance des différents laboratoires pharmaceutiques (dont <u>Merck Serono</u>)	
André GRIMALDI	45 488 €
Philippe BOUCHARD	843 €
Jean Louis WEMEAU	9 009 €
Jacques YOUNG	25 562 €
Xavier BERTAGNA	10 297 €
Jean François BERGMANN	62 471 €

Par ailleurs, les congrès de la SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ENDOCRINOLOGIE (SFE) sont financés par MERCK depuis de nombreuses années. Le coût d'un tel congrès est de l'ordre de 500 à 750.000 €. Cette présence forte de l'industriel peut expliquer les prises de position de certains médecins et notamment l'intolérable tribune publiée dans LE MONDE en décembre 2017.

Dans la tribune qu'ils ont publiée dans *Le Monde*, cinq KOL n'hésitent à s'en prendre aux malades en leur reprochant tour à tour une sur-prescription de Lévothyroxine (comme si les malades avaient le choix ou décidaient de se faire retirer la thyroïde !) et un affolement médiatique. Florilèges :

Levothyrox : le temps de la raison (sic !)

Cinq endocrinologues estiment que la crise provoquée par la nouvelle formule du médicament relève d'un « effet nocebo » – le ressenti d'effets indésirables, bénins, à une exposition inoffensive

Une vraie frustration pourrait gagner ceux qui soignent ces patients et qui observent, effarés, cette invraisemblable « crise du Levothyrox ». Notre conscience nous impose une conduite simple. Dire ce que nous pensons. Sereinement. Nos patients et notre discipline, l'endocrinologie, le méritent bien. Nous pensons que les symptômes rapportés comme « effets indésirables » ne peuvent pas être provoqués par les excipients de la nouvelle formulation du médicament du laboratoire Merck.

Le lactose contribue à une moindre stabilité. L'adjonction de mannitol (un édulcorant des chewing-gums sans sucre) et d'acide citrique (utilisé dans les confitures industrielles) n'est pas à redouter ; le même excipient est utilisé dans les comprimés d'Aspro ou de Doliprane ou le citrate de bétaine.

Les tests chez les sujets sains ont établi une bioéquivalence analogue de la nouvelle formulation. Nous pensons que les symptômes rapportés comme « effets indésirables » ne sont pas en lien avec un « déséquilibre » thyroïdien.

Les signalements les plus fréquents (fatigue, maux de tête, insomnie, vertiges, douleurs articulaires et musculaires, chute de cheveux, troubles digestifs, modifications caractérielles) sont banals, peu spécifiques, peu évocateurs d'un déséquilibre thyroïdien.

Le plus souvent, la TSH [thyroestimuline] est normale. La très grande majorité des sujets inquiets ont pu être rassurés.

Des symptômes ont été décrits chez des patients qui prenaient l'ancienne formulation. Nous pensons que le rapport de pharmacovigilance de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé du 10 octobre va, en fait, exactement dans ce sens. Dans sa conclusion, il met en avant la rupture d'équilibre provoquée par le passage au Levothyrox « nouvelle formulation »... ce qui est contredit par les données.

En effet, lesdits « effets indésirables » sont strictement identiques, que les patients soient hyper ou hypothyroïdiens, voire normaux ! De plus pour le très modeste niveau de déséquilibre hormonal constaté, a priori, **aucun effet clinique n'est raisonnablement attendu**. Le rapport évoque, dans son résumé, « l'hypothèse d'effets indésirables expliqués par d'autres facteurs qu'une dysthyroïdie (...) méritant plus d'investigations ». Enfin, le rapport ne dit rien sur les enfants recevant le Levothyrox nouvelle formulation, chez qui les pédiatres semblent unanimement n'observer aucun effet indésirable. Nous pensons que les symptômes rapportés témoignent essentiellement d'un effet NOCEBO.

(...)

Le mot « nocebo » désigne un phénomène bien connu. Dans les essais thérapeutiques, certains patients ressentent une amélioration de leurs symptômes alors qu'ils reçoivent le placebo, dénué de principe scientifiquement actif autre que psychologique. L'effet nocebo en est le miroir : les sujets ressentent des effets indésirables, bénins, en réponse à une exposition inoffensive.

Un tel effet nocebo a déjà été observé en 2007-2008, il s'est passé en Nouvelle-Zélande une « crise de l'Eltroxin » (lévothyroxine de l'entreprise pharmaceutique GSK), strictement identique à la « crise du Lévothyrox » en France. Le simple changement d'excipient (suppression du lactose) et de la couleur des comprimés a entraîné une multiplication par 2 000 des déclarations d'effets indésirables ! L'analyse externe effectuée par une agence anglaise (The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) a mis en avant le manque d'information et le rôle des médias. On a observé que la répartition géographique de la fréquence des plaintes reproduisait l'intensité du bruit médiatique local.

Nous pensons que l'hypothèse nocebo peut être scientifiquement testée. Ces effets nocebo sont mis en évidence dans des essais bien calibrés (cross over randomisé en double aveugle, N-of-one). Eventuellement avec l'aide des patients intolérants et volontaires. C'est une belle occasion de réunir les patients, les associations et les endocrinologues. Nous pensons que le traitement médiatique de cette situation ne peut **qu'augmenter – à tort – l'angoisse des patients et alimenter le cercle vicieux de l'effet nocebo**.

Une série d'actions judiciaires ont été lancées : plaintes (« mise en danger de la vie d'autrui », etc.), perquisitions... Il est intéressant de noter l'actualisation des griefs d'avocats : « On ne demande pas réparation pour les effets secondaires (...) une indemnisation pour le fait qu'ils n'aient pas été informés des risques encourus et de la nouvelle composition du médicament, et que cela a généré chez eux beaucoup d'angoisse ». Nous pensons qu'il faudra s'interroger sur ce qui a pu – involontairement – provoquer cette angoisse, et surtout – inutilement – l'exacerber.

Mieux informer ? **On aurait pu s'inspirer de l'expérience belge : un carton informatif dans les boîtes de la nouvelle formulation** de L-Thyroxine semble avoir évité ce type de crise. On s'interroge sur le rôle plus utile qu'auraient pu jouer les associations de patients. L'emballage médiatique n'a fait qu'aggraver les choses et conduit à une judiciarisation probablement sans issue.

Nous pensons qu'il est urgent de recréer la confiance entre les interlocuteurs : patients-associations (pas obligatoirement paranoïaques ou systématiquement quérulents) ; médecins-experts (pas tous à la solde des firmes) ; autorités de santé (pas forcément obsédées par la seule réduction des dépenses) ; industriels (pas uniquement guidés par l'appât du gain). Nous pensons qu'il sera important d'avoir une expertise sociologique de cette « crise ». Il faut de la raison, mais tellement de confiance. Nos patients s'en porteraient mieux, et peut-être aussi notre société.

Cette tribune est intéressante car elle développe les principaux arguments en défense de MERCK tout en reconnaissant le défaut d'information et l'angoisse générée par ce défaut d'information.

Les malades ont très mal vécu cette opinion émanant de professeurs particulièrement influents. Ils ont eu le sentiment d'être mis en accusation, d'être dénigrés et d'être présentés comme des affabulateurs et des opportunistes.

Afin de soulager leur colère, j'ai publié une réponse à cette tribune sur Mediapart

Du haut de leur autorité, loin de la réalité ressentie physiquement par les malades, ces professeurs nous présentent ce qu'ils croient mais ne démontrent rien. Se parant habilement des oripeaux de la science, ils en oublient les bases : l'observation, le doute, la remise en cause des certitudes et bref la liberté de raisonner.

Ils foulent au pied le premier principe du Discours de la Méthode de René Descartes qui prévoit « de ne recevoir jamais aucune chose pour vraie que je ne la connusse

évidemment être telle : c'est-à-dire, **d'éviter soigneusement la précipitation et la prévention** ; et de ne comprendre rien de plus en mes jugements que ce qui se présenterait si clairement et si distinctement à mon esprit que je n'eusse aucune occasion de le mettre en doute »

Au-delà de la violation de la méthode scientifique, ces professeurs méprisent le serment d'Hippocrate qui leur enjoint de « respecter toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions ». Faire preuve d'empathie, de sens de l'écoute et d'humanité. C'est certainement trop demandé.

Alors, niant les faits, négligent les réalités scientifiques et historiques, ils affirment que la crise du Levothyrox est imputable à un « effet nocebo », à la faute des médias et des réseaux sociaux et bien sûr des avocats qui cherchent à tirer avantages de la situation.

(...) Mélangeant allégrement science dure et science molle, les professeurs commencent par créer une diversion : il n'est pas possible que les excipients soient à l'origine des effets indésirables constatés.

Avec une singulière mauvaise foi, ils reprennent sans le dire, les arguments développés par MERCK : ces excipients se retrouvent dans des « chewing-gum sans sucres » et des « confitures alimentaires » et dans de nombreux médicaments (tels l'Aspro).

Personne ne dit le contraire.

(...) , dans leur présentation du rapport de pharmacovigilance par l'ANSM le 10 octobre 2017, ils omettent de préciser un fait troublant qui a été relevé par l'association VIVRE SANS THYROÏDE : 44 % des effets indésirables constatés ne sont pas imputables à un déséquilibre thyroïdien. Voilà qui devrait titiller l'intérêt de tout scientifique indépendant : pourquoi la réalité nous échappe-t-elle ? n'est-elle pas conforme à la théorie ? N'est-il pas temps de réviser notre copie.

Ce manque de rigueur scientifique est tout bonnement stupéfiant ou accablant.

Enfin, sur le statut, l'impact économique et l'importance des KOL, on peut lire cette dénonciation en règle émanant du BMJ (*British Medical Journal*), un journal médical anglo-saxon de référence ¹²

La dernière livraison du **British Medical Journal** contient un éditorial, un article et un commentaire dénonçant la fonction purement commerciale des pontes de la médecine payés par l'industrie pharmaceutique. L'éditorial de la rédactrice en chef Fiona Goodle est en libre accès et s'intitule

¹² <http://pharmacritique.20minutes-blogs.fr/archive/2008/06/20/les-medecins-leaders-d-opinion-pantins-du-commerce-pharmaceu.html>

Key opinion leaders : your time is up (Leaders d'opinion. Il faut changer d'époque !).

Ce sont des vœux pieux pour le moment... Mais tout article dévoilant encore et encore des détails et la stratégie commerciale d'ensemble est bon pour aider à provoquer une prise de conscience. Pour que tout le monde se rende compte de **l'énorme problème de sécurité sanitaire et de salubrité publique** que posent les liens financiers des médecins avec l'industrie pharmaceutique, vu les intérêts radicalement divergents entre santé et commerce ! (Divergents en théorie, du moins).

Les leaders d'opinion sont considérés comme des visiteurs médicaux par les firmes qui les paient pour qu'ils implémentent la stratégie la plus apte à faire vendre un maximum de leurs médicaments. Il s'agit de VRP, de **représentants de commerce** juste plus performants que les autres, puisque, comme le disait le psychiatre corrompu puis repent Daniel Carlat, ils réussissent à convaincre là où un visiteur médical suscite encore de la méfiance ou un réflexe de recul... La visite médicale peut difficilement cacher son caractère commercial, alors que les paroles de tel grand ponte donneront l'impression d'exprimer surtout le dernier cri en matière de progrès thérapeutique...

Et la science là-dedans?

Kimberly Elliott nous apprend comment elle entraînant les leaders d'opinion : quoi dire d'un médicament, quoi passer sous silence, comment répondre à des questions spécifiques posés par les médecins courtisés, etc. Eh oui, ce sont des visiteurs médicaux, qui n'ont la plupart du temps pas de formation médicale, mais sont des bons communicants et "présentent bien", qui enseignent aux grands pontes de la médecine, pour en faire des "champions [dans la vente] d'un produit".

Key opinion leaders : une ressource gérée comme toute autre marchandise profitable

Elliott dévoile aussi la façon des laboratoires de calculer le retour sur investissement : tel leader d'opinion a-t-il eu le rendement escompté en augmentant les chiffres de vente de tel médicament ?

Kimberly Elliott nous confirme ce que tous ceux qui veulent regarder la vérité en face savent déjà : que les interventions de ces leaders d'opinion lors de congrès ou réunions de formation médicale continue (FMC) sont téléguidées par les laboratoires, à des fins promotionnelles d'augmentation des ventes. Les présentations scientifiques faites par les leaders d'opinion sont largement basées sur des diapositives fournies par la firme pharmaceutique respective. « On offre à ces personnes

beaucoup d'argent pour dire ce qu'elles disent. (...) Je ne dis pas que les leaders d'opinion sont mauvais, mais juste que **ce sont des vendeurs comme les autres, comme les visiteurs médicaux** ».

La visiteuse médicale ajoute que **les repas** payés par la firme respectives sont des moments privilégiés pour faire passer la pilule... Et que les leaders d'opinion évitent de parler à leurs confrères des alternatives thérapeutiques. Ils se focalisent sur le médicament pour la promotion duquel ils sont payés et en détaillent les bénéfices. (Rien que les bénéfices ; un bon cheval ne court pas pour la santé publique et celle de chaque patient, ni pour l'amour de la médecine, mais bien pour le profit !)

Et en France?

Il n'y a pas de bouclier anti-corruption, le nuage n'a pas contourné la France. Il n'y a pas d'immunité non plus... Bien au contraire. La prise de conscience n'étant même pas à ses débuts, le déni règne - dans les rangs des médecins comme des usagers -, et les affaires marchent d'autant mieux, l'influence s'exerce d'autant plus facilement.

Et que personne ne se laisse duper par le fait que l'on parle en dollars ou que les exemples sont américains ou britanniques. Le « phénomène est global », **La seule différence avec la France, c'est que dans notre beau pays, on n'en parle pas, la transparence n'étant bonne que pour justifier la censure du web, pas les affaires et les méthodes douteuses des industriels et lobbies de tout poil.**

Les meneurs et la masse : les suiveurs

Il faut aussi comprendre que ces leaders-là ne sont que le haut d'une pyramide dont la base est formée de tous ces médecins sous influence. Il suffit de rappeler que 95% des médecins libéraux reçoivent les visiteurs médicaux, que la formation médicale continue (FMC) leur est payée à 98% par les firmes pharmaceutiques, qui dépensent 25.000 euros par année et par généraliste pour les désinformer. C'est d'ailleurs pitoyable d'entendre des excuses du genre: mon épouse travaille pour Sanofi, mais moi, je suis indépendant et peux dire et faire ce que je veux; un repas/ un congrès, etc. ne m'influencent pas, je suis au-dessus de tout cela; je reçois de l'argent de plusieurs laboratoires, c'est la garantie (sic) que je favorise aucun... Et ainsi de suite.

Ce rappel d'une réalité économique permettra de se montrer critique et circonspect sur les déclarations des « grands professeurs » cités par MERCK pour justifier son comportement.

5.3 l'ANSM

Outre les critiques sur l'EMA et l'ANSM contenues en filigrane dans l'étude des relations entre les KOL et les firmes pharmaceutiques, le Tribunal pourra prendre connaissance de cette présentation du Dr Bernard DALBERGUE¹³ qui n'est pas tendre avec l'ANSM

« Avant de faire la demande officielle, mieux vaut prendre le pouls des fonctionnaires de l'agence du médicament. Bingo, ils acceptent de recevoir une petite délégation du labo le 12 avril 2010 à leur siège à Saint-Denis. Bingo car la moitié du chemin est parcourue. **Dans mon secteur, cette structure a la réputation d'être une vraie passoire infiltrée par les industriels qui ferme les yeux sur les liens de ses experts avec les labos. Sans parler du faible niveau de compétences scientifiques de certains salariés** » ; p. 215, « L'affaire est rondement menée. Quelques jours après ce rendez-vous, l'agent double en blouse blanche se voit bombardé expert pour examiner notre demande temporaire. Et la décision est ... ? Positive ! » (agent double car l'expert avait omis de mettre à jour sa déclaration d'intérêt et il était directement rémunéré par le laboratoire pour promouvoir un produit sur lequel l'ANSM lui demandait son expertise) ; p. 161, « la notion de conflit d'intérêts – c'est-à-dire le fait pour un professionnel d'être placé dans une situation pouvant **susciter un doute** sur ses mobiles » ; p. 163, « les dieux du marketing ont parfois des méthodes bien rodées pour aveugler les autorités sanitaires. Ils se concentrent sur les chiffres élogieux tout en ignorant les biais possibles : nombre insuffisant de malades, durée trop limitée pour décréter la guérison, très nombreuses sorties d'expérience en cours de route, critères pour juger de l'efficacité discutables, étude réalisée dans un seul établissement dont le patron a des liens avec [le labo]. **Plus grave, ils atténuent les passages défavorables.** Sans totalement gommer les effets négatifs du médicament (...) ils le minimisent. Là encore, les ficelles sont nombreuses : **la fréquence des effets secondaires est artificiellement diminuée en basant les calculs sur un nombre plus restreint de malades** »

De son côté, dans son ouvrage très richement documenté, le Dr Alexis CLAPIN¹⁴ détaille tous les biais scientifiques pouvant affecter une étude (notamment de bioéquivalence) et l'impossibilité pour les autorités sanitaires de détecter (ou de vouloir détecter) les biais utilisés pour truquer l'étude.

¹³

¹⁴ Alexis CLAPIN, *Enquêtes médicales et évaluation des médicaments, De l'erreur involontaire à l'art de la fraude*, Editions Désiris, Mars 2018 : « Patients traités avec des médicaments qui ne leur étaient pas officiellement destinés, effets indésirables très vite suspectés, voire connus à l'avance, doute sur la responsabilité du médicament ou démonstration publique de celle-ci, menaces ou attaques contre les lanceurs d'alerte, et enfin mensonges, incompétence ou corruption pour cacher ou enterrer ces « affaires »... Voilà les scandales médicaux auxquels on a presque fini par s'habituer. Ils ne sont pourtant que la partie émergée d'un système d'enquêtes et d'évaluation des médicaments où l'intérêt des malades paraît pour le moins secondaire. Cet ouvrage analyse ce système et met au grand jour la face cachée des enquêtes et des évaluations dont l'objectif relève avant tout du marketing : il s'agit bien, d'abord, de promouvoir un produit. Et tous les moyens sont bons pour « démontrer » qu'un produit est efficace ou bien toléré. De l'erreur involontaire, peut-être même inévitable, à l'art de la fraude consciente, voici décrypté comment on peut, de manière plus ou moins subtile, fausser les résultats des études afin de favoriser la mise en vente d'un médicament. Le docteur Alexis Clapin, neurologue de formation, a travaillé pendant vingt ans dans l'industrie pharmaceutique, principalement dans le domaine médical et médico-marketing, et a évalué de très nombreuses études et enquêtes vantant les qualités des médicaments. Cette expérience lui a permis de découvrir les multiples manières de fausser les résultats des évaluations des médicaments pour les faire apparaître mieux tolérés ou, surtout, plus efficaces qu'ils ne le sont en réalité. Au-delà de cette analyse critique s'appuyant sur près de deux cents références scientifiques, l'auteur propose des solutions simples pour éviter que des médicaments inefficaces soient mis sur le marché – solutions qui, malheureusement, ne semblent pas près d'être acceptées ».

6. Un défaut d'information réel et incontestable

MERCK aura beau se cacher derrière les professionnels de santé ou derrière l'ANSM, il n'en demeure pas moins vrai qu'elle est la source principale de l'information : il lui appartenait de donner une information complète et adaptée aux risques générés par le changement alors qu'elle était en position de monopole.

Tous les acteurs (des médecins à la ministre de la santé) ont reconnu le défaut d'information des malades. Ainsi, dans le Rapport sur l'amélioration de l'information des usagers et des professionnels de santé sur les médicaments remis le 3 septembre 2018 par le Dr Gérard Kierzek et Mme Magali Leo (Pièce n° B3-15), on peut lire la description suivante de la crise du LEVOTHYROX.

LA CRISE DU LÉVOTHYROX A-T-ELLE CONSTITUÉ UN POINT D'ORGUE DE LA CRISE D'INFORMATION ?

S'il ne s'agissait pas de son objet exclusif, la mission a porté une attention particulière à la crise du Lévothyrox car celle-ci révèle de manière particulièrement aiguë les dysfonctionnements possibles en matière d'information et de communication.

Sans préjuger de l'analyse plus approfondie qu'en feront les chercheurs en sciences humaines et sociales qui se saisiront sans doute de cet épisode, la mission a identifié plusieurs problèmes :

L'absence d'anticipation et d'accompagnement : *le risque associé à la décision de changement de formule n'a été ni anticipé, ni accompagné, alors que les caractéristiques inhérentes au produit (marge thérapeutique étroite), le monopole du laboratoire, les précédents (crise des génériques en 2009, expériences étrangères du changement de formule) ainsi que le grand nombre de patients concernés auraient dû inciter les pouvoirs publics à informer plus largement, plus clairement et publiquement.*

- En une phrase, la mission d'étude résume la position des requérants : MERCK (et les autorités sanitaires) connaissaient les risques et ont préféré transférer le risque du changement de formule sur les malades sans mettre en place un dispositif adapté et puissant d'information.

Le rapport critique également

L'absence de réaction aux nombreux signaux pourtant facilement capturables sur la toile

- Cette critique est d'autant plus forte que MERCK prétend avoir surveillé les réseaux sociaux depuis avril 2017 - la période estivale n'est pas une explication suffisante car dès le mois de mai, les premiers signaux faibles étaient détectables, laissant le mois de juin pour intervenir. Au demeurant l'argument de « l'atonie estivale » en présence d'une crise sanitaire majeure n'a aucun sens : les malades ne peuvent pas être laissés à l'abandon parce que les dirigeants de MERCK sont en vacances.

En termes technocratiques, le rapport critique également le mépris dont les victimes ont été victimes de la part de MERCK et des autorités sanitaires qui ont relayé passivement les arguments de MERCK sans chercher à protéger les malades

Le « biais techniciste » de l'information, qui s'est limitée à insister sur la légitimité scientifique du changement de formule (meilleure stabilité) et a largement occulté les besoins d'accompagnement des patients.

Une minimisation du ressenti des patients et de la légitimité de leurs signalements : l'effet nocebo a très vite été évoqué pour expliquer des effets secondaires que l'on analyse encore mal aujourd'hui. Quel qu'en soit le soubassement « biologique », même un effet nocebo ne saurait disqualifier la réalité des plaintes exprimées par les milliers de patients. À l'inverse, la prise en compte du savoir expérientiel des patients aurait permis d'adapter le message en continu, notamment en informant sur les études fondant le changement de formule (sur lesquelles la mission n'a pas à se prononcer). Les crises récentes impliquant des médicaments, et en particulier l'affaire du Lévothyrox, témoignent d'une situation instable où l'on déplore des manquements à la transparence et à la réactivité que chacun est en droit d'attendre des autorités de police sanitaire sur des sujets de santé.

Ce rapport n'a pas manqué d'être critiqué (Pièce n° B2-47) car s'il reconnaît un incontestable défaut d'informations imputable principalement à MERCK et à accessoirement aux autorités sanitaires qui n'ont pas su gérer la crise, il fait l'impasse sur une **question essentielle : pourquoi deux tiers des signalements concernent ils des malades dont la TSH est « normale » ? pourquoi refuser d'enquêter sur l'origine des produits ?**

Par ailleurs, il est trop facile de concentrer les critiques sur l'ANSM car seule MERCK disposait des moyens de communiquer l'information de manière ciblée et efficace. En effet, MERCK aurait dû utiliser sa puissance commerciale (les fameux visiteurs médicaux) pour alerter les personnels de santé. Elle ne l'a pas fait entre janvier et septembre 2017. Elle ne procédera à une information des personnels de santé qu'à partir de la rentrée une fois la crise ayant atteint son acmé. Ce comportement a accentué la déconnexion entre les sachants (MERCK) et les consommateurs. Le délai de réaction (plus de deux mois) a contribué à enraciner la crise qui s'est transformée en crise de confiance.

Enfin, malgré les demandes y compris judiciaires de la part de VIVRE SANS THYROÏDE, MERCK n'a jamais joué le jeu d'une information précise et documentée.

A ce jour, MERCK affirme mais ne démontre rien. Elle refuse de communiquer des preuves concrètes et vérifiables (Pièces Série D) pour rassurer les malades (exemple : qui est le producteur des matières premières composant le médicament ?).

7. Une absence de réaction de Merck lorsqu'elle a eu connaissance des signalements en provenance des malades.

Dès le début du changement de formule, les malades se sont plaints directement auprès de MERCK. Le premier rapport de pharmacovigilance fait état de la réception par l'industriel de plusieurs milliers de signalements entre mai et juin 2017. De même, VIVRE SANS THYROÏDE alertait MERCK par courrier en date du 2 juillet 2017 (Pièces n° B7-8 et B7-9).

Pendant l'été 2017, le silence de MERCK vis-à-vis des malades mais également vis à vis des personnels de santé est flagrant. Ce comportement volontaire a contribué à une aggravation de la crise.

8. De l'impossible « publicité » à la campagne de presse dénigrant les malades.

8.1 Confusion entretenue entre publicité et communication

Non sans mauvaise foi, MERCK explique doctement que la loi lui interdit toute « publicité » directe à l'égard du public. Cet argument a été repris par M. Dr Jean-Pierre Door, cardiologue, député du Loiret, rapporteur de la mission flash sur le Levothyrox, dans une interview accordée au JOURNAL INTERNATIONAL DE MÉDECINE : « *Les laboratoires n'ont pas le droit de s'adresser aux patients, aux citoyens, donc il faut trouver un autre lien* ».

Cette affirmation se base sur l'article L5122-6 alinéa 1 du Code de la santé publique, qui interdit toute publicité pour les médicaments soumis à prescription médicale.

C'est bien **la publicité** qui est interdite, et **non pas toute communication**.

La différence est essentielle dès lors que l'on reproche à Merck de ne pas avoir informé directement le public du changement de formule et des conséquences que cela pouvait entraîner pour leur santé ainsi que de ne pas avoir communiqué auprès du public une fois la crise déclenchée. En effet, si une telle interdiction de communiquer existait, elle mettrait en cause l'existence du droit à l'information *a posteriori*, c'est-à-dire une fois le médicament distribué.

Par sa passivité, Merck a engagé sa responsabilité en laissant prospérer la crise dont elle avait connaissance pour avoir reçu des signalements des malades (plusieurs milliers dès juillet 2017, cf. rapport de pharmacovigilance).

a) Définition de la publicité

La publicité est définie par l'article L5122-1 du Code de la santé publique. Celui-ci opère en 2 temps : une définition générale et 3 exclusions.

L'alinéa 1 pose la définition générale :

« On entend par publicité pour les médicaments à usage humain **toute forme d'information**, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation **qui vise à promouvoir** la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments, à l'exception de l'information dispensée, dans le cadre de leurs fonctions, par les pharmaciens gérant une pharmacie à usage intérieur ».

La publicité doit être nécessairement distinguée de la simple information.

Comme l'explique Jérôme Peigné, cela revient à distinguer « *l'acte consistant à renseigner impartialement le récepteur (patient ou professionnel de santé), et ce qui relève de la promotion, c'est-à-dire l'acte incitant à recourir, à acheter ou à prescrire un médicament.* »¹⁵.

¹⁵ Jérôme Peigné, « La publicité des produits de santé », *Les Tribunes de la santé* 2014/4 (n° 45), p. 69-78.

Faire savoir ou faire acheter tel est donc le critère discriminant principal.

La jurisprudence tire tous les enseignements pratiques de cette distinction :

- Dans un premier temps, les juridictions françaises saisies de la question ont choisi de se baser sur le caractère positif ou négatif du message. Ainsi la Cour d'appel de Paris, dans un arrêt du 20 décembre 1974¹⁶, a jugé que la publication d'un guide critique des médicaments les plus courants, consistant à mettre en garde le public sur les dangers plus ou moins réels ou l'inefficacité des produits, est exclue du champ de la publicité pharmaceutique.
- Cette solution est corroborée par un avis du Conseil d'Etat du 20 décembre 1979¹⁷.
- Plus récemment, la Cour de Justice de l'Union européenne a apporté d'importantes précisions sur la distinction entre information et publicité. En effet, l'article L.5122-1 CSP est en réalité l'exacte retranscription de l'article 86 de la Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire des médicaments à usage humain.

L'arrêt *MSD Sharp et Dohme GmbH c/ Merckle* de la CJUE du 5 mai 2011¹⁸ est l'arrêt de référence en la matière. Dans cette affaire, la Cour devait statuer sur la qualification des informations relatives à des médicaments soumis à prescription médicale et diffusées sur le site internet des entreprises pharmaceutiques qui les fabriquent.

Cet arrêt est très intéressant, puisqu'il pose la question de savoir si **Merck aurait pu, par le biais de son site internet notamment, donner des informations sur le changement de Levothyrox et les effets indésirables de la nouvelle formule, soumise à prescription médicale.**

¹⁶ CA Paris, 20 décembre 1974, *Sté ed. du Seuil et Dr. Pradal c/ Sté Labo. Delalande*, D. 1975 p. 312.

¹⁷ Avis CE, Ass, 15 mars 1979, n°324344.

¹⁸ CJUE, 5 mai 2011, *MSD Sharp et Dohme GmbH c/ Merckle*, C-316/09.

Reprenant l'article L.5122-1 alinéa 1, la Cour rappelle qu'« *Il ressort d'emblée des termes de ladite disposition, en particulier du membre de phrase «toute forme», que la notion de publicité pour des médicaments retenue par le législateur de l'Union est très large*»¹⁹

Pour parer à la généralité de la définition de la publicité, la Cour apporte des précisions permettant de la distinguer de la simple information :

Elle précise d'abord que la qualification relève avant tout de l'appréciation des juges nationaux, laquelle doit s'opérer *in concreto* : « *La question de savoir si une diffusion d'informations est ou non dotée d'une finalité publicitaire doit être déterminée en procédant à un examen concret de l'ensemble des circonstances pertinentes du cas d'espèce, lequel incombe à la juridiction nationale* »²⁰.

La Cour pose ensuite un faisceau d'indices ayant pour but d'aider les juges nationaux dans leur appréciation. Ainsi, doivent être pris en compte dans la distinction entre information et publicité :

- L'identité de l'auteur de la diffusion²¹
- L'objet de la communication²²
- Le contenu de la communication²³

S'agissant d'abord de l'identité de l'auteur de la diffusion, la Cour considère que la circonstance qu'elle soit effectuée par le fabricant lui-même ne saurait, comme telle, permettre de conclure à la recherche par celui-ci d'une finalité publicitaire. Le fait que le laboratoire soit l'auteur de la diffusion ne sera qu'un indice de la publicité que si son comportement, ses initiatives et ses démarches relèvent son intention de promouvoir, à travers une telle diffusion, la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ce médicament.

La Cour ajoute que « *la volonté de tenir compte du souhait du public d'être informé ou de mettre en valeur la transparence de l'entreprise*²⁴ *pourrait également conduire une entreprise pharmaceutique à publier des informations à propos de ses médicaments* »²⁵.

¹⁹ *Ibid*, point 29.

²⁰ *Ibid*, point 33.

²¹ *Ibid*, point 34.

²² *Ibid*, point 36.

²³ *Ibid*, point 40.

²⁴ Qui est une des valeurs mises en exergue par MERCK sur son site (cf. infra)

²⁵ *Ibid*, point 35.

Le critère de l'intention promotionnelle est donc prépondérant par rapport à celui de la qualité de l'émetteur²⁶.

S'agissant ensuite de l'objet de la communication, la Cour estime que :

« En règle générale, l'obligation de prescription médicale de médicaments tels que ceux en cause au principal est de nature à garantir que l'éventuel intérêt suscité par les informations objectives relatives aux médicaments figurant sur le site Internet du fabricant ne puisse pas directement se traduire par une décision d'achat, et que la décision finale quant au médicament que prendra le patient continue à revenir au médecin traitant.

Il ne peut certes être exclu que, en raison de la demande d'un patient informé, le médecin soit amené à prescrire un autre médicament que celui qui avait sa préférence au départ et que, par conséquent, l'information factuelle contribue, ne serait-ce que faiblement, à augmenter les ventes.

Toutefois, une telle éventualité ne saurait suffire à traduire une intention promotionnelle de la part du fabricant du médicament. ».

L'étude de ces 2 premiers critères révèle que Merck pouvait tout à fait envisager de poster un message sur son site internet. Sa qualité de laboratoire ne suffit pas en elle-même à retenir la publicité. L'objet de la communication est indifférent ici puisque de part sa situation de monopole, Merck est assuré de voir le Levothyrox prescrit par les médecins. Le fait de publier une *information objective* sur le médicament n'aurait donc jamais eu pour effet de déclencher une intention d'achat chez le patient qui en est déjà dépendant. L'intention promotionnelle ne saurait être caractérisée à ce stade par ces seuls éléments.

Ne reste alors que le contenu de la communication pour différencier publicité et information dans le cas de Merck. Sur ce point, la Cour estime simplement que dès lors que la diffusion d'informations relatives à des médicaments soumis à prescription médicale sur le site Internet du fabricant consiste uniquement dans une reproduction fidèle de l'emballage du médicament, dans une reproduction littérale et intégrale de la notice ou du résumé des caractéristiques du produit approuvés par les autorités compétentes en matière de médicaments, et qu'elle ne s'accompagne d'aucun élément supplémentaire militant en faveur d'une qualification en tant que publicité, c'est bien le qualificatif **d'information** qui doit être retenu.

²⁶ Commentaire sous l'article L.5122-1 Code de la santé publique, ed Dalloz

En revanche, si les informations relatives au médicament font l'objet d'une sélection ou d'un remaniement par le fabricant à des fins publicitaires, il faut retenir la qualification de publicité.

En l'espèce, une multitude d'éléments tendent à la qualification d'information :

- Le mode de diffusion du message : cette circonstance est également prise en compte la CJUE dans l'arrêt MSD Sharp. Selon elle, il faut distinguer si les informations sont simplement disponibles sur le site internet du laboratoire ou si l'internaute s'y trouve confronté spontanément sans recherche particulière.

Dans le premier cas (service « pull »), il faut nécessairement une démarche active du patient pour accéder aux informations. Dans le second cas au contraire (service « push »), l'information s'impose à l'internaute et il y a une présomption de publicité.

- Le monopole de Merck : le laboratoire n'avait nullement besoin de promouvoir son produit, du fait de sa situation de monopole en France, il est assuré de sa prescription par les médecins. **Aucun risque donc que l'information relative au changement de formule ait pour conséquence une perte de clients, puisque ces derniers ne pourraient pas se tourner vers un concurrent.**
- La prise en compte du caractère négatif du message : cet élément clé de l'ancienne jurisprudence française est évidemment à prendre en compte ici. En informant sur les effets secondaires et la nécessité de consulter un médecin, Merck ne pouvait mettre en avant aucune intention promotionnelle, puisque le message porte un coup aux bienfaits de son médicament et à l'image du laboratoire. Le message de Merck n'aurait pas eu pour but de promouvoir la nouvelle formule, en vantant sa stabilité par exemple, mais au contraire d'alerter les patients.
- Le nombre important de personnes touchées : Merck savait parfaitement qu'un certain nombre de patients seraient impactés par le changement de formule, et cela s'est confirmé dès le mois de juin.

À partir de là, il était de sa responsabilité de **calmer la crise en informant les milliers de malades**, ce qui aurait mis un terme à la psychose générale.

- L'enjeu de santé publique / crise sanitaire : cet élément est lié au précédent, de part l'importance du nombre de malades. Le manque d'information a ajouté au mal-être des patients, repris dans les médias et concernant de fait toute la société. Il est évident qu'une information de Merck pour expliquer la situation aux patients n'aurait jamais été considérée comme une publicité. Face à cette crise, qui aurait pu accuser Merck de publicité ?
- La demande des patients : ce dernier élément est certainement le plus marquant, étant donné que les patients étaient demandeurs d'informations et attendaient une intervention du laboratoire. Face au silence de ce dernier, ils se sont retrouvés seuls et sans interlocuteur pendant de longs mois.

Il ressort de tous ces indices qu'une communication de Merck par tout moyen (sur son site internet, par un message sur la boîte et un carton d'information dans la boîte, une campagne de presse ciblée, etc.) indiquant aux patients un changement de formule, signalant les effets secondaires et les incitant à aller voir leur médecin doit être considérée comme une information.

Et si cela ne suffisait pas, les exceptions prévues par l'article L. 5122-1 du Code de la santé publique auraient permis à MERCK, avant le changement comme pendant la crise, d'informer le public directement sur la boîte et à l'intérieur de la boîte, sans compter une campagne d'informations comme celle menée en Belgique.

b) Des exceptions au régime général autorisaient la communication d'information

Les alinéas 2, 3 et 4 prévoient des **exclusions** de la définition de publicité. Ainsi ne sont pas inclus dans le champ de cette définition :

- « la correspondance, accompagnée le cas échéant de tout document non publicitaire, nécessaire pour répondre à une question précise sur un médicament particulier ;

- **les informations concrètes et les documents de référence relatifs, par exemple, aux changements**

d'emballages, aux mises en garde concernant les effets indésirables dans le cadre de la pharmacovigilance, ainsi qu'aux catalogues de ventes et listes de prix **s'il n'y figure aucune information sur le médicament ;**

- les informations relatives à la santé humaine ou à des maladies humaines, pour autant qu'il n'y ait pas de référence même indirecte à un médicament. »

Ainsi, l'alinéa 3 exclut du champ de la publicité les informations relatives à la mise en garde concernant les effets indésirables dans le cadre de la pharmacovigilance et l'alinéa 4 celles relatives à la santé humaine ou à des maladies humaines, or ce sont bien ces informations que l'on reproche à Merck de ne pas avoir donné.

L'alinéa 4 dispose que ne sont pas considérées comme de la publicité « *Les informations relatives à la santé humaine ou à des maladies humaines* » à condition qu'elles ne comportent aucune référence même indirecte à un médicament. Si le champ de ces informations peut paraître extrêmement large et semble comprendre les explications relatives aux problèmes de santé subis par les consommateurs de Levothyrox, la limite consistant en l'absence totale de référence, même indirecte, à un médicament réduit considérablement l'étendue de cette exclusion.

En réalité, il semble que cette disposition fasse référence à **la publicité institutionnelle**, comme l'explique Cédric Romand²⁷. MERCK aurait pu se servir de cette disposition législative pour communiquer autour de la notion d'hypothyroïdie en général ou pour diffuser les conseils de la SFE ou de l'association américaine d'endocrinologie. Compte tenu de sa position de monopole, MERCK n'avait pas besoin de citer le nom de son médicament.

En revanche, l'alinéa 3 intéresse beaucoup plus l'affaire du Levothyrox, mais il pose plus de problèmes. Il dispose que ne sont pas de la publicité « *les informations concrètes et les documents de référence relatifs, par exemple, aux changements d'emballages, aux mises en garde concernant les effets indésirables dans le cadre de la pharmacovigilance, ainsi qu'aux catalogues de ventes et listes de prix s'il n'y figure aucune information sur le médicament* ».

Cette exception semble tout à fait correspondre aux informations légitimement attendues de Merck par les victimes du Levothyrox, notamment par une référence expresse aux besoins de la pharmacovigilance.

²⁷ Cédric Romand, *L'évolution de la communication des laboratoires pharmaceutiques*, Sciences pharmaceutiques, 2009.

Toutefois l'article apporte encore une fois une réserve et précise « *s'il n'y figure aucune information sur le médicament* ». C'est alors que le lecteur rentre dans une grande perplexité : cette impossibilité de donner des informations sur le médicament s'applique-t-elle uniquement à l'exemple des catalogues de ventes et listes de prix ou à toutes les informations concrètes et documents de référence ?

A priori, il semble que cette limite ne s'applique qu'aux catalogues de ventes et listes de prix si l'on se réfère à l'absence d'une virgule avant « s'il n'y figure » et tant il paraît impossible d'alerter sur les effets secondaires d'un médicament sans précisément donner d'information sur ledit médicament.

Dans ce cas, Merck ne pouvait pas se cacher derrière l'interdiction de communiquer directement avec le public, puisque les informations relatives aux mises en garde concernant les effets indésirables du Levothyrox entraînent dans l'une des exclusions de la définition de publicité. Le laboratoire pouvait donc parfaitement communiquer aux patients ces informations précieuses, qui ne sont pas de la publicité.

Il convient alors de rappeler que **les exclusions qui suivent une définition générale ne doivent pas être lues a contrario**. Si une situation juridique ne correspond pas à une des exclusions, cela ne veut pas dire qu'elle correspond forcément à la définition générale. Dès lors des communications portant sur la santé humaine (al 4) faisant expressément référence au Levothyrox, mais ne visant pas à promouvoir ce médicament, ne pourraient pas être considérées comme une publicité au sens de la définition générale de l'alinéa 1^{er}.

Ainsi l'argument selon lequel il était impossible pour Merck de donner directement des informations au public concernant les effets du Levothyrox, faute de pouvoir y faire référence, est **juridiquement faux**.

8.2 Malgré la prétendue « interdiction » de publicité, MERCK communique des informations sur le changement de formule ... à partir du 1^{er} octobre 2017.

Paradoxalement, MERCK, qui dans un premier temps affirmait ne pas pouvoir communiquer, s'est finalement décidé à le faire en octobre 2017, sous forme de petites vidéos publiées sur son site internet. Ces vidéos, vantant le changement de formule pour sa stabilité dans le temps et le sérieux du laboratoire, se rapprochent fortement de la publicité interdite par le code de la santé publique, l'intention publicitaire étant très présente ...

Contrairement à ce qu'il affirme, le laboratoire aurait pu communiquer dès le mois de juin 2017 pour calmer les premières inquiétudes et ne pas laisser la crise prendre de l'ampleur, que ce soit sur son site internet ou sur les réseaux sociaux.

Un simple message contenant des explications objectives et précises aurait suffi à satisfaire et surtout à rassurer les patients et à ne pas se sentir méprisé par le fabricant de ce médicament vital pour eux.

A partir du mois d'octobre 2017, on constate une vaste campagne de presse menée par les médecins relais de la bonne parole de MERCK. Cette campagne vise à dénigrer les malades qui exagèrent et seraient victimes d'une « hystérie collective » générée par les réseaux sociaux. Niant les réalités vécues par les malades et rapportés par des médecins indépendants (notamment le Dr Joelle COHEN, endocrinologue parisien), la campagne tend à démontrer qu'il existe une surmédicalisation du retrait de la thyroïde (comme si les malades pouvaient en être responsables) et un développement extravagant de la bobologie. Les 4115 témoignages recueillis dans le cadre de la présente procédure démontrent tout le contraire.

Au-delà du manque d'empathie de certains « grands » médecins et de MERCK, il convient également de signaler que les arguments de langage de MERCK seront repris par l'ANSM qui cherche, elle-aussi, à protéger son autorité et à éviter une recherche en responsabilité compte tenu de sa complaisance à l'égard de MERCK et de son absence de vérifications de certaines affirmations de l'industriel (la question du respect de la norme 95 / 105 % étant paroxystique : ni MERCK ni l'ANSM n'ont communiqué des études permettant d'affirmer que l'ancienne formule respectait ou ne respectait pas la norme de stabilité. C'est d'autant plus troublant que, dans le même temps, pour des produits issus de la même usine allemande mais à destination du marché nord-américain, MERCK se vantait devant la FDA de respecter la norme de 95/105 % de principe actif.)

8.3 MERCK a tiré les leçons de ses erreurs en France et informant directement les malades suisses par une notice particulièrement synthétique et rassurante.

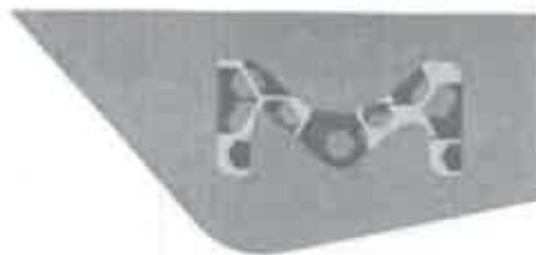
Le document (Pièce n° B3-22) reproduit page suivante permet d'illustrer la différence entre *information* et *publicité*. De même, il démontre le rôle essentiel du producteur d'un médicament en complément de l'intervention du médecin. Ainsi, cette notice prend le soin d'indiquer que le changement peut entraîner des perturbations de l'équilibre thyroïdien (ce qui n'a pas été précisé aux malades français).

De même, le document de MERCK rappelle qu'il est déconseillé d'alterner entre la formule au lactose et la formule au mannitol, preuve supplémentaire de la connaissance des conséquences cliniques d'un switch.

CH/EUT/03 18/00031

Le nouvel Euthyrox®

Le nouvel Euthyrox® (lévothyroxine) sera introduit à partir d'avril 2018 et remplacera l'Euthyrox® actuel. Le nouvel Euthyrox® et l'Euthyrox® actuel sont bioéquivalents et donc interchangeables dans les traitements.



Quelles nouveautés?

un dosage encore plus précis

Spécification plus stricte

La spécification du principe actif, la lévothyroxine, a été limitée de 90-110% à 95-105% dans le nouvel Euthyrox®.² Cela répond aux exigences actuelles de différentes autorités de santé. Avec le nouvel Euthyrox®, vos patients pourront être traités avec encore plus de précision.

sans lactose

Nouvelle formulation

Le lactose a été remplacé par du mannitol et de l'acide citrique.¹ Le principe actif, la lévothyroxine, est moins dégradé par le mannitol que par le lactose.³ Le mannitol est un excipient extrêmement inerte qui est utilisé dans de nombreux médicaments.⁴⁻⁵

Logo papillon

Le nouvel Euthyrox® se reconnaît grâce au logo en forme de papillon imprimé sur l'emballage.



Éléments inchangés

- Prescription et posologie¹
- Administration et aspect des comprimés¹
- Disponibilité dans 8 dosages¹
- 100 comprimés sécables/boîte¹
- Fabrication et site de production
- Bon marché: 0,14 CHF/comprimé

(à suivre)