

Le Monde**Nom de la source**

Le Monde

Type de source

Presse • Journaux

Périodicité

Quotidien

Couverture géographique

Internationale

Provenance

France

Samedi 29 mai 2021

Le Monde • p. 7 • 853 mots

Levothyrox : l'expertise judiciaire éreinte Merck

Le rapport met en évidence des failles dans la conception et l'évaluation de la nouvelle formule

Stéphane Foucart

p. 7



Pertes de mémoire, chute de cheveux, troubles digestifs sévères, migraines invalidantes, asthénie et fatigue chronique... Au printemps 2017, dans les semaines qui suivent le changement de formule du Levothyrox par son fabricant, le laboratoire Merck, le système français de pharmacovigilance enregistre des dizaines de milliers d'événements indésirables.

Crise sanitaire ? Déficit d'évaluation de la nouvelle version du traitement commercialisé auprès des malades de la thyroïde ? Des mois durant, médecins leaders d'opinion et autorités ont attribué ces troubles à un effet nocebo, généré par l'anxiété liée au changement de formule du médicament.

Quatre années plus tard, les experts commis par le tribunal de Marseille, dans le cadre d'une information judiciaire ouverte le 2 mars 2018 pour blessures involontaires et mise en danger d'autrui élargie un an plus tard au chef d'homicide involontaire, font valoir une tout autre histoire. Révélé par le site Les Jours, leur rapport d'expertise, que Le Monde a pu consulter, liste une série de failles réglementaires et de graves manquements du laboratoire Merck et des autorités sanitaires, tous de nature à expliquer certains des effets

indésirables liés au changement de formule.

Pis : selon le rapport, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) était consciente, dès septembre 2017, d'un problème potentiel. Le gendarme du médicament n'a pourtant pris aucune mesure corrective ni reconnu, dans les mois suivant, la possible origine pharmacologique des troubles déclarés par les patients.

Le rapport note d'abord que les conditions de fabrication du médicament varient selon les sites de production. « Les conditions opératoires de fabrication enregistrées pour une production industrielle sur le site de Merck Darmstadt [en Allemagne] et sur le site de fabrication situé en Espagne [Famar Healthcare Services, Madrid] sont différentes », expliquent les quatre experts, des universitaires spécialistes de galénique, de pharmacocinétique ou de chimie analytique. Granulation des comprimés, température de séchage, renouvellement de l'air, etc. : « Il est évident dans le cas présent que, si ces différents paramètres critiques ne sont pas rigoureusement reproduits d'un lot à l'autre, écrivent les experts, la vitesse de libération de la lévothyroxine [le principe actif] pourrait s'en trouver modifiée. »

Le changement d'excipient opéré sur la

© 2021 SA Le Monde. Tous droits réservés. Le présent document est protégé par les lois et conventions internationales sur le droit d'auteur et son utilisation est régie par ces lois et conventions.



Certificat émis le 11 juin 2021 à UNIVERSITE-PARIS-SACLAY à des fins de visualisation personnelle et temporaire.

news-20210529_LM_0600089



nouvelle formule est aussi critiqué. Le retrait du lactose et son remplacement par un mélange de mannitol et d'acide citrique devait, selon le dossier soumis par Merck, permettre « l'obtention d'un médicament plus stable et qui présenterait la même efficacité thérapeutique . Les experts s'inscrivent en faux, et citent des études démontrant l'exact inverse. Ainsi, selon le rapport, la vitesse à laquelle le principe actif est libéré dans l'organisme varie selon les formules. En clair, expliquent-ils, « nous n'observons pas une superposition des courbes de dissolution . Fait d'autant plus frappant qu'il est en contradiction avec les informations transmises par Merck à l'ANSM, le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) assurant « une similarité des profils de dissolution . « Ce constat mentionné dans le dossier d'AMM n'est pas exact », tranchent les experts.

« Information surprenante »

Ceux-ci s'étonnent en outre que l'ANSM reconnaisse, dans un mémo de septembre 2017 versé au dossier d'instruction, n'avoir pas cherché à reproduire le test de dissolution du nouveau médicament, sa méthode étant différente de celle de Merck. « Cette information est surprenante », écrivent les experts, jugeant l'explication oiseuse. En définitive, concluent-ils, « il apparaît plus que probable que la nouvelle formule du Levothyrox mise sur le marché en 2017 par le laboratoire Merck (...) présente des différences avec l'ancienne formule .

Comment ces différences ont-elles pu passer inaperçues aux yeux de l'ANSM ? La seconde partie du rapport est consacrée à cette épineuse question, c'est-à-dire à l'étude de « bioéquivalence moyenne » tournée par Merck au gen-

darme français du médicament. Cette étude, menée sur un peu plus de 200 volontaires, était supposée garantir l'équivalence des deux formules.

Mais, dans cette histoire, rien n'est simple. La réglementation exige que la réponse moyenne d'une population au nouveau médicament soit presque identique à l'ancienne formule. Mais, surtout dans le cas d'un médicament à marge thérapeutique étroite comme le Levothyrox , il demeure possible qu'au sein de cette population certains individus puissent réagir très différemment aux deux versions. Deux médicaments peuvent donc être « bioéquivalents en moyenne », sans être « substituables . Selon les experts, l'étude de bioéquivalence moyenne menée par le laboratoire « ne permet pas de démontrer et de justifier scientifiquement que la nouvelle formulation du Levothyrox est interchangeable avec l'ancienne, pour un patient donné . Les critères pour l'autorisation de la nouvelle formule « auraient dû être ceux de la substituabilité », précisent les experts.

L'ANSM semble en avoir eu conscience très tôt. Dans les documents saisis par la justice, les quatre experts ont déniché une petite bombe : dès septembre 2017, l'expert référent en pharmacocinétique de l'agence rédige une note dans laquelle il reconnaît que les génériques de Levothyrox ne sont pas substituables. Ainsi, notent les experts, « l'ANSM est consciente que les génériques de Levothyrox ne sont pas substituables et ne recommande donc pas la substitution . D'après cette note énigmatique, ajoutent-ils, « le fait que le médicament soit substituable a été imposé. Il n'est pas clairement dit par qui . Il fait peu de doute que cette question va fortement intéresser les enquêteurs.