

**ASSIGNATION EN REFERE DEVANT LE PRÉSIDENT DU
TRIBUNAL DE GRANDE INSTANCE DE LYON**
(article 145 du code de procédure civile)

Le

NOUS,

Huissier de justice

AVONS DONNE ASSIGNATION À :

I. MERCK SERONO

SAS au capital de 16.398.285 € dont le siège social est 37 rue Saint Romain 69008 LYON, immatriculée au RCS de Lyon sous le n° B 955 504 923, prise en la personne de son représentant légal, élisant domicile audit siège.

Où étant et parlant : comme il est dit en fin d'acte.

2. MERCK SANTE

SAS au capital de 45.484.179 € dont le siège social est 37 rue Saint Romain 69008 LYON, immatriculée au RCS de Lyon sous le n° B 572 028 033, prise en la personne de son représentant légal, élisant domicile audit siège

Où étant et parlant : comme il est dit en fin d'acte.

A LA REQUÊTE DE

VIVRE SANS THYROÏDE

Association Loi 1901, dont le siège social est 2 avenue d'Expert 31490 Léguevin, prise en la personne de sa présidente spécialement habilitée par une décision du conseil d'administration en date du 15 octobre 2018

Ayant pour avocats

Maître Christophe LEGUEVAQUES
SELARL Christophe LEGUEVAQUES Avocat
Avocat au Barreau de Paris
Palais B494

D'avoir à comparaître à l'audience de
**Madame ou Monsieur le Président du
Tribunal de Grande Instance de LYON,**
Statuant en la forme des référés

et siégeant 67 Rue Servient, 69003 Lyon

Le MARDI 4 DÉCEMBRE 2018 à 13h30

TRES IMPORTANT

Vous êtes tenu :

- *Soit de vous présenter personnellement à cette audience, seul(e) ou assisté(e) d'un avocat ;*
- *Soit de vous y faire représenter par un avocat.*

Si vous ne le faites pas, vous vous exposez à ce qu'une décision soit rendue par le Président du Tribunal sur les seuls éléments fournis par votre adversaire.

Les personnes dont les ressources sont insuffisantes peuvent, si elles remplissent les conditions prévues par la loi n° 91-647 du 10 juillet 1991 sur l'aide juridique, bénéficier d'une aide juridictionnelle. Elles doivent, pour demander cette aide, s'adresser au bureau d'aide juridictionnelle établi au siège du Tribunal de Grande Instance de leur domicile.

Vous trouverez ci-après l'objet du procès et les raisons pour lesquelles il a été intenté.

PLAISE À MADAME OU MONSIEUR LE PRÉSIDENT

L'association VIVRE SANS THYROÏDE est connue et reconnue pour le sérieux de ses analyses et la mesure de ses propos.

Depuis le début de la crise du LEVOTHYROX, elle se heurte à des manipulations, dissimulations d'informations et mensonges. Afin de déterminer les responsables – et en premier lieu la responsabilité de MERCK, elle cherche à obtenir confirmation de certaines informations, réunir des preuves et obtenir un avis scientifique indépendant après un débat contradictoire sur la composition exacte et les causes des effets indésirables supportés par les malades en raison de la commercialisation de la nouvelle formule du LEVOTHYROX.

Afin de réunir les preuves qui lui manquent, notamment celles relatives à la **transparence et la traçabilité des médicaments** dans ses différentes composantes (principe actif et excipients), l'Association VIVRE SANS THYROÏDE s'est vu contrainte d'initier une **nouvelle procédure** sur la base de l'article 145 du code de procédure civile.

Cette deuxième procédure repose sur des **faits nouveaux**. Elle est strictement limitée à MERCK et ne concerne plus d'autres sociétés commerciales. Elle n'est pas l'acte préparatoire à une action contre la ministre de la santé afin de demander la réquisition de l'ancienne formule.

Bref cette nouvelle procédure diffère de la précédente dont le Tribunal de grande instance de Lyon a eu à connaître au printemps 2018. Cette nouvelle procédure intègre certaines critiques relatives aux précédentes demandes qui avaient pu paraître trop importantes.

En effet, les demandes formulées sont limitées et sont nécessaires pour **étayer l'action en responsabilité contre MERCK** que l'association entend initier prochainement.

En cela, l'association dispose de « *motif légitime* » de solliciter, à nouveau, le Président du Tribunal de grande instance dans le cadre de la procédure de l'article 145 du code de procédure civile.

I. PRÉSENTATION DES FAITS ET DE LA PROCÉDURE

A. RAPPEL DES FAITS

1. Depuis plus le début des années 80, des millions de malades ont été traités par la spécialité LEVOTHYROX, fabriquée et commercialisée par MERCK qui détenait une situation de quasi-monopole sur le marché français jusqu'à l'automne 2017.

Cette spécialité à base de *lévothyroxine*, hormone thyroïdienne de synthèse, contenait comme excipient principal du lactose. Le LEVOTHYROX (Pièce n° B7) a ainsi fait l'objet d'autorisations de mise sur le marché (ci-après « AMM ») pour différents dosages :

- en date du 02/06/1980 (comprimés 50 µg)
- en date du 08/02/1982 (comprimés 100 µg)
- en date du 26/01/1988 (comprimés 25, 75, 150 µg)
- en date du 09/02/1999 (comprimés 125, 175, 200 µg)

2. Consommée par près de 3 millions de malades de manière quotidienne, cette spécialité à marge thérapeutique étroite présente la caractéristique d'être indispensable à leur survie et ne faisait guère l'objet de signalements d'effets indésirables : quelques dizaines de cas chaque année (Pièces n° B16 et B17).

3. A l'approche de l'expiration de son dernier brevet (prévu pour le printemps 2019), les laboratoires MERCK ont décidé de modifier la formule de la spécialité LEVOTHYROX pour remplacer le lactose par du mannitol et de l'acide citrique anhydre, ce qui lui a permis de déposer un nouveau brevet (Pièces n° A1-25 et B4). Le principe actif du médicament reste toutefois inchangé. En manipulant les faits (cf. § C-5), relayé en cela par une ANSM complaisante, MERCK fait savoir qu'elle aurait répondu à une exigence de l'autorité sanitaire afin d'améliorer la stabilité de la formule et mettre un terme aux difficultés rencontrées par des malades intolérants au lactose.

Cette modification de la formule s'est traduite par une simple *modification* de l'AMM initiale en octobre 2016. La commercialisation de la nouvelle formule a débuté le 27 mars 2017 (Pièce n° B26).

4. Dans les mois qui ont suivi, un accroissement considérable des signalements d'effets indésirables a été constaté. C'est ainsi qu'entre mars 2017 et juillet 2018, plus de 31.000 signalements de pharmacovigilances ont été reçus par l'ANSM, ce qui représente plus du tiers des signalements annuels reçus toutes spécialités et dispositifs médicaux confondus (Pièce n° B40).

5. En janvier 2018, M. Thierry HULOT, président de MERCK FRANCE, reconnaissait que « *90 % des malades n'ont aucun problème avec le nouveau Levothyrox* », c'était reconnaître qu'au moins 10 % ne supportaient pas la nouvelle formule, ce qui représente... 200 à 300 000 malades ! (Pièce n° B15)

6. De son côté, l'association VIVRE SANS *THYROÏDE* a pu procéder à une « *analyse des statistiques de ventes et de consommation des médicaments à base de lévothyroxine en France en 2017* » à partir de la source Medic'Am 2017 accessible sur le site de la CNAM (Pièces n° A1-21 à A1-24). 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 lévothyroxine 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 est sous-estimé. L'ANSM a cru pouvoir contester ces chiffres pour finalement reconnaître qu'il s'agissait d'au moins 500.000 malades qui avaient abandonné la nouvelle formule, étant précisé que cette évaluation ne tient pas compte des nombreux achats à l'étranger.

7. Les effets secondaires, graves et invalidants, de la nouvelle formule du Lévothyrox ont été reconnus par les deux ordres de juridiction, tant par le Conseil d'Etat¹ que par la Cour d'appel de Toulouse².

¹ Conseil d'État, 13 décembre 2017, M. B., req. n°41520 - « *ainsi que le fait apparaître une enquête de pharmacovigilance portant sur la période allant de fin mars au 15 septembre 2017, qui dénombre 14 633 signalements reçus par les centres régionaux de pharmacovigilance, représentant 0,6 % des 2,6 millions de patients traités par Levothyrox, de nombreux patients ont rapporté des effets indésirables tels que fatigue, maux de tête, insomnie, vertiges, douleurs articulaires et musculaires et chute de cheveux, susceptibles de résulter des difficultés rencontrées dans le réajustement du dosage lors de la modification du traitement. (...) « face à l'importance de ces effets indésirables et au risque que certains patients n'interrompent leur traitement malgré la gravité des conséquences qui pouvaient en résulter, le ministre chargé de la santé a invité la société Merck Santé à solliciter l'autorisation d'importer des unités de la spécialité Euthyrox, initialement destinée au marché allemand et correspondant à l'ancienne formule du Levothyrox. »*

² Cour d'appel de Toulouse, 7 juin 2018, Madame Jeanne Bessou et autres c/ SASU Merck Santé, arrêt n° 208/393 - « *La nouvelle formule du Levothyrox est à l'origine d'effets indésirables invalidants, que les pouvoirs publics et la SASI Merck Santé ont permis la mise sur le marché du Levothyrox ancienne formule grâce à l'importation du Euthyrox, que toutefois au jour où le juge des référés a statué la preuve était faite que ce médicament n'était pas systématiquement disponible pour les intimés, malgré les prescriptions médicales et qu'au jour où la cour statue et au vu des attestations de certains pharmaciens, l'approvisionnement n'est pas assuré correctement. [...] Dans ces conditions, il apparaît que : L'urgence est caractérisée au regard des troubles ressentis, du caractère temporaire de l'autorisation d'importation du 19 janvier 2018 qui n'a été délivrée que pour trois mois sans que la SASU Merck Santé n'ait précisé si elle avait été reconduite ; Il n'existe pas de contestation sérieuse sur le lien causal entre les effets indésirables ressentis et la prise du Lévothyrox nouvelle formule ; L'imminence d'un dommage est certaine dans son principe dès lors que les effets indésirables apparaîtront en cas de rupture du traitement par Euthyrox. »*

Au dernier recensement des signalements (3^e rapport de pharmacovigilance de juillet 2018) ce sont plus de 31.000 malades qui se sont fait connaître. Un point important doit retenir l'attention : **seul un tiers des signalements est lié à des déséquilibres thyroïdiens**. Pour les deux tiers restants, de l'aveu même de l'ANSM, les autorités sanitaires ne peuvent expliquer le volume et la gravité des signalements. (Pièce n° B40)

Depuis plusieurs mois, tant l'association VIVRE SANS THYROÏDE que le professeur PIGEMENT, vice-président de l'ANSM, réclament **une étude sur les causes réelles de ces effets indésirables**. (Pièce n° B11)

En vain. Ni l'ANSM, ni MERCK ne souhaitent que toute la lumière soit faite sur cette affaire.

B. RAPPEL DES PROCÉDURES

1. L'association VIVRE SANS THYROÏDE et sept personnes physiques avaient saisi le Président du Tribunal de Grande Instance de PARIS (Pièce n° C1) sur le fondement de l'article 145 du Code de procédure civile afin d'obtenir de MERCK et de plusieurs autres défendeurs
 - (i) des informations,
 - (ii) des documents et
 - (iii) une expertise de la spécialité LEVOTHYROX tendant notamment à comparer la bioéquivalence entre l'ancienne et la nouvelle formule et la similitude entre l'ancienne formule et l'EUTIROX fabriqué par un façonnier (PATHEON) sous licence MERCK dans l'usine de Bourgoin-Jallieu et à destination du marché italien.
2. Le Président du Tribunal de Grande Instance de Paris s'était déclaré incompetent au profit de celui de LYON. (Pièce n° C3)
3. L'affaire a été étudiée à Lyon au printemps 2018 :

- a. MERCK a excipé de nombreuses exceptions de procédure (intérêt à agir, capacité, litispendance, sursis à statuer ...) (Pièces n° C2 et C5);
 - b. Par une ordonnance du 17 mai 2018 (Pièce n° C9), le Président du Tribunal de Grande Instance de Lyon a rejeté les exceptions dilatoires présentées par MERCK en reconnaissant que les demandeurs, et spécialement l'Association VIVRE SANS THYROIDE étaient recevables. Toutefois, il a débouté les demandeurs, compte tenu de l'ampleur des mesures sollicitées, notamment en ce qui concerne l'expertise qui pouvait être comprise comme une contre-expertise des tests de bioéquivalence financés par MERCK avec un contrôle restreint de l'ANSM.
4. Parallèlement, en date du 26 juin 2018, les personnes physiques ont saisi le Tribunal administratif de Paris, en référé-liberté et au fond, dans le cadre d'une demande de réquisition de l'ancienne formule du LEVOTHYROX (Pièce n° C10).

Il est à noter que l'association VIVRE SANS THYROIDE ne participe pas à cette procédure, de telle sorte qu'**il n'existe, à ce jour, aucune procédure opposant MERCK et l'Association.**

C. ÉLÉMENTS NOUVEAUX APPARUS DEPUIS JUIN 2018

1. Éléments nouveaux postérieurs à l'audience du 3 avril 2018

Dans son ordonnance du 17 mai 2018, Madame le Président du Tribunal de Grande Instance de Lyon a déclaré irrecevables les éléments survenus *après* l'audience du 3 avril 2018 et révélés dans la note en délibéré rédigée par le conseil de l'Association (Pièce n° C7). A ce titre, elle a refusé d'en tenir compte, de telle sorte que ces éléments peuvent être considérés comme « nouveaux » et justifier en tant que tel les mesures d'instruction sollicitées dans la présente procédure.

Ainsi, nous reprenons les développements rejetés afin qu'il soit statué sur cette demande.

*Après l'audience, deux lanceurs d'alerte (un médecin et un chimiste de l'industrie pharmaceutique) ont souhaité rencontrer le conseil des demandeurs. Pour le moment, ils désirent garder l'anonymat pour protéger leur sécurité. De plus, leur identité n'apporte aucun élément au **débat scientifique** qui doit avoir lieu.*

*Les informations qu'ils ont révélées pourraient faire l'objet d'utiles **vérifications contradictoires** par des **scientifiques indépendants**, ce qui nécessite **d'amender et de compléter la mission d'expertise sollicitée**.*

[2.1] INFORMATIONS SUR LA CHIMIE DE LA NOUVELLE FORMULE : L'ACIDE CITRIQUE PERTURBE-T-IL L'ASSIMILATION DES SELS DE LEVOTHYROXINE SODIQUE DANS LE DUODÉNUM ?

[2.1.1] Rappel sur le mode opératoire de la lévothyroxine sodique

Il convient de garder en mémoire les informations suivantes :

- *Le dosage de lévothyroxine (principe actif) dans un comprimé est faible (entre 25 et 200 µg 1 µg = 1 millionième de gramme) alors que la quantité d'excipient s'exprime en mg (1mg = 1 millième de gramme) ;*
- *Pour permettre l'assimilation de la lévothyroxine dans le sang, il convient d'apporter le principe actif dans le duodénum ;*
- *La forme de sel de la lévothyroxine sodique facilite le passage de la membrane du duodénum et l'assimilation du principe actif dans le sang.*
- *Des facteurs environnementaux, médicaux ou autres peuvent altérer la transmission de la lévothyroxine dans le sang ou en limiter les effets (présence d'autres médicaments, d'aliments, de produits acides).*

C'est la raison pour laquelle il est recommandé d'avaler son comprimé le matin, à jeun et d'attendre 30 à 45 min avant de prendre son petit déjeuner.

[2.1.2] Le choix de l'acide citrique comme conservateur soulève des questions

Merck KGaA et l'ANSM ont conclu, sur la base d'une étude de bioéquivalence dont la méthodologie est discutable, que la nouvelle formule de Levothyrox était équivalente à l'ancienne.

Cependant la Haute Autorité de Santé a conclu que la **nouvelle formulation n'apportait aucune amélioration du service médical rendu** (ASMR V).



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 mars 2017

levothyroxine sodique

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

03.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par ces nouvelles présentations de LEVOTHYROX est important dans les indications de l'AMM.

03.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces présentations sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.

La nouvelle formule est à l'origine de nombreux événements indésirables liés ou non à un déséquilibre de la fonction thyroïdienne qui ont été reconnus par l'ANSM dans la publication de deux rapports de pharmacovigilance (octobre 2017 & janvier 2018).

Le fait que la nouvelle formulation de Levothyrox ait induit à la fois des signes de surdosage et de sous dosage et que les deux tiers des patients concernés aient présenté des symptômes sans être en dysthyroïdie, est une curiosité pharmacologique.

Pour expliquer les effets indésirables observés avec la nouvelle version de Levothyrox, il convient de vérifier les causes de la **variabilité de dosage en levothyroxine sodique (principe actif)** entre les comprimés ou les lots de comprimés.

D'après MERCK, ce que l'ANSM reprend en écho, sans la moindre trace d'esprit critique, 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.

L'association mannitol et acide citrique a permis le dépôt d'un nouveau brevet de la part de MERCK. Or, ce concept est contesté par M. Pierre-Alain VITTE (cf. **§ 3.2**)

[2.2] HYPOTHÈSE MÉDICALE

Nous présentons cette hypothèse médicale car elle permettrait d'expliquer trois décès suspects survenus sur des femmes de 32, 48 et 62 ans. Les deux premières sont décédées durant leur sommeil, sans souffrance apparente. La dernière a perdu définitivement connaissance en sortant de sa douche. Elles ne souffraient d'aucun problème cardiaque connu et elles ne prenaient qu'un seul médicament, le LEVOTHYROX.

L'hypothèse médicale peut se résumer ainsi

*Après des recherches cliniques et pharmacologiques entamées depuis septembre 2017, il a été mis en évidence que les troubles rencontrés par les patients soumis aux effets du LÉVOTHYROX nouvelle formule pouvaient résulter d'une **perturbation très grave des voies dopaminergiques et du fonctionnement des neurones A dopamine.***

*La nouvelle formule du Levothyrox pourrait entraîner des anomalies très nettes du fonctionnement des voies dopaminergiques pouvant entraîner un **œdème pulmonaire neurogénique** par **intoxication et atteinte des zones bulbaires proches de l'area postrema.***

Une telle hypothèse devrait faire l'objet d'une vérification dans le cadre de la mesure d'expertise sollicitée. Elle justifie d'ailleurs l'analyse toxicologique.

COMPLÉMENT DE LA MISSION D'EXPERTISE

Vérifier que la présence d'acide citrique dans la nouvelle formule n'altère pas le principe actif ou ne modifie pas les conditions d'assimilation ou l'efficacité thérapeutique de ce dernier ;

Vérifier que la composition de la nouvelle formule ne contient des produits qui peuvent, seuls ou en réaction avec d'autres, entraîner une perturbation des voies dopaminergiques pouvant aller jusqu'à déclencher un **œdème pulmonaire neurogénique**.

2. Révélations sur la délivrance d'une nouvelle AMM de la « Nouvelle formule » du LEVOTHYROX

2.1 Interrogations sur la commercialisation de l'ancienne formule entre le 27 septembre 2016 et le 27 mars 2017.

En application de la législation européenne et française (notamment l'article L. 5121-8 du Code de la santé publique), il est acquis qu'une spécialité doit avoir une autorisation de mise sur le marché (AMM) avant toute commercialisation.

Dans ses écritures, MERCK explique les modifications intervenues sur l'AMM en raison du changement de formule

Merck a sollicité, par courrier du 16 février 2015, conformément à la réglementation applicable, une modification (appelée « demande de variation ») de ses AMM. Les AMM de la spécialité Lévothyrox ont été modifiées par décision de l'ANSM en date du 27 septembre 2016.

La spécialité Lévothyrox AF ne dispose donc plus d'AMM. (soulignée en gras par MERCK dans ses écritures)

Il faut donc comprendre des écritures de MERCK qu'à compter de l'AMM du 27 septembre 2016 pour la nouvelle formule, l'ancienne formule ne disposait plus de l'AMM (Pièce n° B26).

Cela correspond également à la mention figurant sur la base de données des médicaments mentionnant que l'AMM de l'ancienne formule a été « *abrogée* » en date du 27 septembre 2016.

Les arrêtés constatant l'abrogation de l'AMM pour l'ancienne formule et la délivrance de l'AMM pour la nouvelle ne prévoient aucun aménagement dans le temps, de telle sorte que l'ancienne formule s'est retrouvée privée d'AMM à compter du 27 septembre 2016.

Or, comme la nouvelle formule a commencé à être commercialisée à partir du 27 mars 2017, l'association s'interroge sur le fait que MERCK aurait pu commercialiser l'ancienne formule entre le 27 septembre 2016 et le 27 mars 2017 sans la moindre AMM pour cette spécialité.

Seule la communication et l'étude du dossier AMM permettra d'y voir clair, étant précisé que la commercialisation d'un médicament sans AMM constitue un délit pénal (article L. 5421-2 du Code de la santé publique), délit pour lequel l'association se réserve, le cas échéant, de se constituer partie civile.

2.2 Découverte « stupéfiante » une nouvelle demande AMM pour la nouvelle formule en novembre 2017 – interrogations sur l'existence d'une « nouvelle nouvelle » formule.

Par courrier en date du 8 octobre 2018, l'Association VIVRE SANS THYROÏDE fait part de son irritation aux autorités sanitaires qui ont dissimulé la modification de l'AMM de la nouvelle formule du LEVOTHYROX.

Dans votre communiqué du 28 septembre 2018, nous apprenons avec stupéfaction qu'il y a eu une demande de modification de l'AMM du Levothyrox Nouvelle Formule par Merck Santé, datant du 15 novembre 2017, AMM accordée le 8 juin 2018.

Cette information nous a laissés abasourdis !

Comment se fait-il que, alors que depuis le mois de septembre 2017, il y a eu un nombre considérable (1 réunion pluridisciplinaire, 4 comités de suivi, 2 CTPV) de réunions entre tous les acteurs (autorités, professionnels de santé, associations ...), dans le cadre notamment du comité de suivi et des comités techniques de pharmacovigilance, ce point n'ait JAMAIS été évoqué ?

*Et ce alors que le fait que le Levothyrox/Euthyrox n'avait « **qu'un seul et unique lieu de fabrication, l'usine Merck KGaA à Darmstadt** » a été maintes fois mentionnée lors de ces réunions ? Vous ne pouviez ignorer lors de ces réunions que vous cachiez à vos interlocuteurs des éléments connus de vous seuls, et qui rendent aujourd'hui vos affirmations de l'époque mensongères.*

L'AMM délivrée en juin 2018 (Pièce n° B29), et dont la seule modification semble consister à ajouter deux lieux de fabrication, soulève deux séries d'interrogations

- **Pourquoi MERCK a-t-il prétendu que l'usine de SEMOY (Loiret, France) ne produisait pas de Lévothyrox tant aux médias qu'en justice ?** S'agit-il de jouer sur les mots entre la fabrication en Allemagne et la mise en boîte en France ? Pourquoi mentir ou refuser de répondre ?
- En janvier 2018, la presse fait état d'une contradiction entre les déclarations de MERCK et les faits objectivement constatés (Pièce n° B30)

Le site Merck de Semoy entre donc dans la polémique du Levothyrox, ce médicament pour la thyroïde dont la nouvelle version est accusée de provoquer de graves effets secondaires chez certains malades! Depuis mars 2017, ce nouveau Levothyrox est uniquement commercialisé en France par Merck. Aujourd'hui, plusieurs associations de malades se battent pour un retour de l'ancienne version. Merck refuse, affirmant que sa seule usine de production en Allemagne n'a pas les moyens de réalimenter le marché français. Sauf que récemment, des malades français ont découvert qu'une ancienne version du Levothyrox, vendue exclusivement au Maroc, porte la mention "fabriquée à Semoy, en France".

- Aussitôt, MERCK dément l'information

Il s'agirait en fait, se défend Merck, d'une **réglementation différente au Maroc qui obligerait à inscrire, sur les boîtes de médicament, les sites de production actifs** (dans les faits, celui de Darmstadt en Allemagne) et **les sites de production dits potentiels (Semoy)** lors de l'autorisation de mise sur le marché du produit.

Même s'il n'en produit plus, le site loirétain reste donc considéré par Merck comme **un site potentiel de production du médicament**, ce qui a le don d'irriter l'Association française des malades de la thyroïde, qui plaide aujourd'hui pour que le Levothyrox

(Pièce n° B32)

- Et aujourd'hui, on apprend que, dans un document on ne peut plus officiel (l'AMM), MERCK précise que le site de SEMOY est un site de production :

Décision ANSM du 8 juin 2018 :

Annexe II, A.2, Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots :

- Merck KGaA , 64293 Darmstadt, Allemagne
- Ou Merck Santé, 45402 Semoy, France
- Ou Famar Health Care Services Madrid S.A.U., 28293 Madrid, Espagne ...

- Cette deuxième demande d'AMM pour la nouvelle formule soulève une interrogation importante : se pourrait-il que MERCK ait compris les raisons des effets indésirables en « nombre inédit » (dixit les rapports de pharmacovigilances) et ait modifié la « nouvelle formule » pour éliminer ou réduire ces effets ?

Existe-t-il une « nouvelle nouvelle » formule approuvée par l'ANSM dans le plus grand secret ?

La réponse à cette question est essentielle pour l'association afin de vérifier l'existence (ou non) d'un deuxième « switch » imposé aux malades sans les informer, ce qui entraînerait une possible action en responsabilité.

Le seul moyen incontestable pour vérifier le bien-fondé (ou non) de cette hypothèse réside dans une expertise physico-chimique et toxicologique de « l'ancienne formule », de la « nouvelle formule » et de la « nouvelle nouvelle » formule, cette expertise devra être complétée par une étude des procédés de fabrication afin de déterminer si la nouvelle AMM correspond également à des changements dans les modes de fabrication.

3. Critiques scientifiques relatives au changement de formule

3.1 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 et ... *sans lien avec l'industrie pharmaceutique.*

Dans une note intitulée « *Pour l'étude scientifique des effets du Lévothyrox Nouvelle Formule* », 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 1110 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.

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

Monsieur Pierre-Alain VITTE est un ancien pharmacologue de l'industrie pharmaceutique dont le CV et les déclarations d'intérêts permettent d'apprécier le sérieux et la compétence.

Dans une longue note argumentée et sourcée, il détaille sa critique de la nouvelle formule en mettant notamment en cause la présence d'acide citrique qui viendrait altérer les sels de lévothyroxine

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 lévothyroxine 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.

(...), 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.

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 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 résonnance 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.***

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**. 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* », 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.

Lors de son intervention à la barre du Tribunal administratif de Paris le 29 juin 2018 (procédure de référé liberté) confirmant ses déclarations passées, 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.

4. Polémique(s) autour des analyses privées commandées par d'autres associations de malades

Depuis le début de l'affaire, certaines associations ont pris le risque d'initier des analyses du médicament sans respecter le principe du contradictoire et sans que la méthodologie de l'analyse soit communiquée. Après chaque communication, des polémiques ont immédiatement suivi les révélations rendant encore plus confus les informations communiquées au public (Pièces n° B18 à B22).

Comme le remarque l'association VIVRE SANS THYROIDE dans sa lettre du 8 octobre 2018 (Pièce n° A1-27) :

A chaque publication critique, à chaque annonce de nouveaux résultats d'analyses, l'ANSM s'empresse de publier aussitôt un démenti, en insistant sur les analyses qu'elle a déjà effectuées et qui, d'après elle, « prouvent l'excellente qualité de la nouvelle formule ».

L'Association déplore le « *manque d'éléments d'information* » sur les analyses réalisées par MERCK ou l'ANSM. Elle constate le caractère volontairement limité des analyses qui se concentrent sur une question, sans avoir une vue d'ensemble. Par ailleurs, **la méthodologie adoptée par l'ANSM ne semble pas constituer un consensus dans la communauté scientifique** (voir notamment les critique du Dr William ROSTENE).

L'association rappelle cette évidence : **seule une analyse contradictoire par des experts indépendants peut permettre de mettre un terme à toutes les suppositions.**

L'Association évoque encore la dernière polémique sur les études du chercheur toulousain Dr Garrigues (CNRS-UPS) qui aurait mis en évidence la « *présence d'impuretés dans certains lots* ». (Pièces n° B18 à B22)

L'association ne connaît pas la nature de ces impuretés ou leurs effets potentiels sur la santé. Les informations révélées par la presse sont confuses et imprécises. La polémique sur la méthode de l'étude tend à cacher (et à gâcher) les résultats obtenus et permet à MERCK et à l'ANSM à esquiver le fond du dossier. Il faut faire cesser ce jeu de cache-cache car il en va de la santé et du moral des malades qui ont besoin d'avoir une appréciation incontestable afin de rechercher les responsables.

Dans un communiqué de presse en date du 5 octobre 2018, les autorités de tutelles semblent se désolidariser du chercheur qui a travaillé seul, en franc-tireur sans respecter les protocoles internes. Pour autant et dans le même temps, « *Le CNRS et l'université Toulouse III Paul Sabatier s'engagent à encourager leurs laboratoires compétents dans le domaine, à **travailler dans l'élucidation des questions soulevées par lesdits résultats.*** » .

L'élucidation permettra également de déterminer la part de responsabilité entre les laboratoires MERCK, les fournisseurs de matière premières, les laboratoires impliqués dans le test de bioéquivalence et, bien sûr, les complaisantes autorités sanitaires qui semblent avoir perdu toute indépendance vis-à-vis de MERCK.

5. Incohérences des déclarations de MERCK sur le respect de la norme 95/105 % et nécessité de vérifier si l'ancienne formule respectait ou non cette norme.

Depuis le début de la crise sanitaire née du changement de formule, 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 (*dont ni l'ANSM ni MERCK n'ont jamais voulu fournir les résultats*), et pour limiter les différences de teneur en substance active selon les lots de la spécialité, l'ANSM a demandé à la société MERCK SANTÉ, titulaire des autorisations de mise sur le marché des spécialités LÉVOTHYROX, 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 procédé 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'ANSM, au vu de deux études de pharmacocinétique démontrant la bioéquivalence de l'ancienne et de la nouvelle formule.

Si l'on en croit le discours officiel de MERCK et des autorités sanitaires **jusqu'en 2017, l'ancienne formule du LEVOTHYROX comprenait de 90 à 111 % de principe actif** (i.e. la lévothyroxine) 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 dans la même usine que le LEVOTHYROX, comprenait du lactose comme le LEVOTHYROX 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.

Or, en 2005, MERCK et GENPHARM se vantaient que le NOVOTHYROX respectait - déjà ! - 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 %.**

Nous reproduisons ci-après certains documents émanant directement de MERCK et transmis en 2005 à la FDA.



Genpharm's Product

- Genpharm is an affiliate / subsidiary of Merck KgaA, Darmstadt Germany
- Merck is a leading supplier of levothyroxine products worldwide
- Unique process and formulation using gelatin to stabilize levothyroxine (US patent #6,646,007 and 10/661.588 pending)



Merck KgaA présente sa filiale nord-américaine Genpharm. Merck KgaA se présente comme un des principaux producteurs de spécialités à base de levothyroxine dans le monde.



Safety

- 62 countries
- >33 years
- 9.7 billion tablets sold 2001-2005
- Currently approximately 7 million patients taking Merck levothyroxine products worldwide
- Only levothyroxine product approved by FDA and European Commission
- Merck product is safe and effective



MERCK ne distingue pas : les 9,7 milliards de comprimés vendus entre 2001 et 2005 l'ont été dans 62 pays et cette spécialité est approuvée par la FDA et la Commission européenne



Formulation

- European product is white
- US / Canadian marketed product contains colors to differentiate strengths
- No changes since approval (ANDA)
- Any changes would require approval since the formulation is subject of an approved application



MERCK signale la seule différence entre le produit européen (de couleur blanche) et le produit nord-américains (qui contient des colorants en fonctions du dosage).



Observed Minimum and Maximum Assay Values of Individual Tablets

Strength	Range of Assay Value (% LC)
25 mcg	97.9% - 106.9%
50 mcg	100.2% - 105.9%
75 mcg	98.0% - 104.8%
88 mcg	99.0% - 106.6%
100 mcg	95.4% - 106.5%
112 mcg	98.3% - 103.8%
125 mcg	96.7% - 104.8%
150 mcg	98.5% - 103.2%
175 mcg	97.3% - 103.9%
200 mcg	98.4% - 105.4%
300 mcg	98.2% - 107.2%



Dans ce tableau, MERCK démontre que pour les dosages, le principe actif de son produit à base de levothyroxine issu de la même usine allemande à destination de nombreux pays (notamment USA et France) est bien compris entre 95-105 %

Afin de pouvoir rechercher la responsabilité de MERCK, il est indispensable de déterminer par une analyse physico-chimique adéquate si l'ancienne formule de LEVOTHYROX respectait ou non la norme 95/105 % de principe actif et de comprendre pourquoi ce qui est vrai aux USA en 2005 serait inexact en France en 2012.

D. PROCÈS ENVISAGÉ(S) PAR VIVRE SANS THYROÏDE

1. Exclusion de la procédure administrative

La procédure administrative, objet principal, de la demande formulée lors du premier référé article 145 est en cours et a été initiée par les demandeurs personnes physiques. Si le référé-liberté n'a pas abouti, le Tribunal administratif demeure saisi au fond.

Toutefois, comme **l'Association VIVRE SANS THYROÏDE n'est pas partie à cette procédure**, MERCK ne pourra pas lui opposer l'existence de cette procédure pour tenir en échec l'application de la présente demande.

De plus, à ce jour, l'association VIVRE SANS THYROÏDE n'est pas constituée partie civile dans le cadre de la procédure pénale en cours d'instruction au tribunal de grande instance de Marseille.

2. Procédures envisagées par VIVRE SANS THYROÏDE

Par ailleurs, le temps aidant et les informations commençant à apparaître, l'Association VIVRE SANS THYROÏDE, seule ou avec d'autres parties prenantes, peut initier au moins une série d'actions en justice dont les preuves seront apportées par les mesures d'instruction sollicitées :

- De première part, une action en responsabilité contre MERCK pour avoir dissimulé des informations, trompé le public et les pouvoirs publics et manipulé, fabriqué et commercialisé son médicament dans des conditions anormales ; une telle procédure est du ressort du Tribunal de Grande Instance de LYON ;

- De deuxième part, une action en nullité du brevet (ou des brevets) déposé(s) par MERCK pour défaut d'inventivité. Une telle procédure est du ressort du Tribunal de Grande Instance ;
- De troisième part, une action en répétition de l'indû pour les sommes supportées par les demandeurs en raison des frais générés (et non remboursés) par le changement de formule ; ;
- De quatrième part, une action en responsabilité contre les fabricants (ou des importateurs) d'excipients s'il s'avère que les excipients (mannitol ou acide citrique principalement) sont contaminés par des produits affectant la sécurité du médicament ou ne sont pas fabriqués et/ou produits en tout ou partie dans l'Union européenne, mais proviennent directement ou indirectement d'un pays tiers à l'UE.
- De cinquième part, une action pour abus de position dominante contre MERCK car elle détenait 99 % du marché français de la lévothyroxine sodique.

A ce stade, nous nous bornerons à développer l'action en responsabilité civile que l'association VIVRE SANS THYROIDE pourrait initier contre MERCK (cf. II.E)

E. MESURES SOLLICITÉES

1. Communication forcée de pièces et documents

Sous astreinte de 2.500 € (deux mille cinq cents euros) par jour de retard passé 10 (dix) jours après le prononcé de l'ordonnance à intervenir, les demandeurs sollicitent la communication des pièces et documents suivants :

- Identification des lieux de production du LEVOTHYROX sur la période 2007 / 2017 en France et dans le monde (Allemagne, Mexique, Chine, etc.).

- Comparaison des ventes de LEVOTHYROX, EUTHYROX, EUTIROX entre 2015 et 2018 en France, et dans les pays limitrophes (Belgique, Allemagne, Suisse, Italie, Espagne) et certains pays (Portugal, Maroc, Algérie, Tunisie)
- Sources réelles (comprendre lieux de fabrication) du principe actif et des excipients. Pour chaque ingrédient dans un comprimé, préciser
 - 1..1. Bons de commande
 - 1..2. Factures
 - 1..3. Bons de livraison
 - 1..4. Certificat d'exportation
 - 1..5. Contrôle et assurance qualité du pays d'origine
 - 1..6. S'il y a lieu, les transformations, modifications opérées sur les composants en précisant l'identité de l'entreprise intervenant et le lieu de transformations/modifications
- Dossier de modification d'AMM complet de la nouvelle formule de la spécialité LEVOTHYROX tant celui déposé le 16 février 2015 que celui déposé le 15 novembre 2017, afin d'étudier notamment s'il existe des différences dans la composition ou dans le process de fabrication entre les différentes formules.
- Documents (études scientifiques, déclarations aux autorités) relatifs au respect de la norme 95/105 % en France et aux USA sur la période 2005 / 2018, notamment pour vérifier si l' « ancienne formule » respectait ou non la norme 95/105 % avant 2012 et 2017.

2. Nécessité d'une expertise biochimique, toxicologique du contenu exact de l'AF et de la NF et la NNF ainsi que des procédés de fabrication

En tant que de besoin et pour éviter des développements inutiles, il est important de souligner que la présente demande d'expertise n'est pas comparable avec celle présentée au printemps 2018 ni dans la composition du collège ni dans la mission resserrée. Ainsi, il n'est plus demandé de procéder à une nouvelle analyse de bioéquivalence.

Il résulte des éléments dans le débat qu'un collège d'experts en

- **ANALYSE PHYSICO-CHIMIQUES** (G02-01),
- **TOXICOLOGIE MÉDICO-LÉGALE** (G01-10),
- **SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET TECHNOLOGIE PHARMACEUTIQUE** (F-05-13)

devra être commis par le président du Tribunal de Grande Instance de LYON, étant précisé qu'il conviendra de s'assurer de l'absence de liens d'intérêts directs ou indirects de chacun des experts.

- Il convient de préciser que le collège d'experts pourra faire appel, si nécessaire à des techniciens d'une spécialité différente de la sienne, notamment en **BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MÉDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION** (F 05-05), **ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES MÉTABOLIQUES** (F01-08) et/ou **PHARMACOLOGIE BIOLOGIQUE** (F-05-10) et/ou **SCIENCES DU MÉDICAMENT** (F-05-12), après en avoir avisé les conseils des parties,

Il est proposé la mission suivante :

- Déterminer le contenu exact (à 0,1 % près) d'un comprimé de LEVOTHYROX
 - « ancienne formule (AF) » (commercialisée avant le 1^{er} mars 2017,
 - « nouvelle formule (NF) » (commercialisée entre le 1^{er} mars et le 1^{er} novembre 2017),
 - « nouvelle nouvelle formule (NNF) » (résultant de l'AMM de juin 2018)
- Déterminer s'il existe des différences (chimiques, biochimiques, toxicologiques, médicales) entre la NF et la NNF quant à la composition, les méthodes de fabrication ou les effets directs ou indirects sur la santé.

- Procéder à une analyse toxicologique et physico-chimique de la spécialité LEVOTHYROX AF, NF ou NNF afin d'identifier les causes probables ou certaines des effets indésirables constatés ;
- Vérifier si une « réaction de Maillard » en présence de Mannitol et d'eau peut expliquer (ou non) les altérations des acides aminés composant la lévothyroxine
- Étudier et comparer le résultat d'une dissolution *in vitro* entre LEVOTHYROX ancienne et nouvelle formule ;
- Vérifier la provenance *réelle* des matières premières servant d'éléments constitutifs aux différentes formules visées (principe actif et excipients) ;
- Vérifier les critères de pureté chimique et physico-chimique de la lévothyroxine et de ses excipients et notamment la présence d'impuretés comme énoncé par M. JC GARRIGUES dans son étude, déterminer la nature et la quantité de ces impuretés et ses effets (immédiat, moyen ou long terme) sur l'assimilation de la Lévothyroxine, sur le corps d'un malade ou sur sa santé.
- Vérifier que la présence d'acide citrique dans la nouvelle formule n'altère pas le principe actif ou ne modifie pas les conditions d'assimilation ou l'efficacité thérapeutique de ce dernier ; et plus généralement vérifier l'incompatibilité entre l'acide citrique et la lévothyroxine comme avancée par M. Pierre-Alain VITTE
- Vérifier que la composition de la NF et la NNF ne contient des produits qui peuvent, seuls ou en réaction avec d'autres, entraîner une perturbation du système endocrinien ou des voies dopaminergiques pouvant aller jusqu'à déclencher un œdème pulmonaire neurogénique ou altérer le bon fonctionnement de l'appareil cardiovasculaire ou tout autre effet sur la santé.

Compte tenu de la criante disproportion de fortune entre les demandeurs et les laboratoires MERCK, le coût de cette expertise devra être intégralement supporté par ce professionnel de la pharmacie.

A toutes fins utiles, il convient de rappeler l'article 269 du code de procédure civile qui dispose que

Le juge qui ordonne l'expertise ou le juge chargé du contrôle fixe, lors de la nomination de l'expert ou dès qu'il est en mesure de le faire, le montant d'une provision à valoir sur la rémunération de l'expert aussi proche que possible de sa rémunération définitive prévisible.

Il désigne la ou les parties qui devront consigner la provision au greffe de la juridiction dans le délai qu'il détermine; si plusieurs parties sont désignées, il indique dans quelle proportion chacune des parties devra consigner.

Il aménage, s'il y a lieu, les échéances dont la consignation peut être assortie.

L'argumentation de MERCK selon laquelle il existe un « principe » de prise en charge par le demandeur est contraire à l'article 269 du CPC et à la jurisprudence de la Cour de Cassation qui rappelle que **les juridictions de fond apprécient souverainement le montant et le débiteur de la provision**³.

* *
*

³ Cour de Cassation, Chambre civile I, du 5 juillet 1989, 87-15.288, Publié au bulletin.

II. DISCUSSION

L'Article 145 du Code de procédure civile dispose que

« S'il existe un motif légitime de conserver ou d'établir avant tout procès la preuve de faits dont pourrait dépendre la solution d'un litige, les mesures d'instruction légalement admissibles peuvent être ordonnées à la demande de tout intéressé, sur requête ou en référé. »

A. RECEVABILITE

MERCK ne pourra pas exciper l'existence d'une précédente procédure de référé article 145 pour justifier l'irrecevabilité de la présente procédure.

En effet, des éléments nouveaux se sont fait jour permettant au Président du Tribunal de Grande Instance d'étudier le dossier sous un éclairage différent.

Cela est d'autant plus vrai que les demandes sollicitées ont été révisées à la baisse pour répondre à l'accusation "d'inquisition" proférée par MERCK

En revanche, les arguments dilatoires développés par MERCK (défaut d'intérêt à agir, sursis à statuer, connexité, etc.) ont déjà été rejetés par le président du Tribunal de Grande Instance.

Or, comme MERCK se prévaut de l'ordonnance présidentielle en la signifiant à l'association (Pièce n° C13), cela signifie qu'elle en accepte tous les termes et qu'elle reconnaît que ses arguments dilatoires étaient inopérants.

Dès lors, MERCK ne pourra plus opposer des argumentaires de forme et devra s'expliquer sur le fond du dossier.

B. « TOUT INTÉRESSÉ »

L'article 2 des statuts de l'Association VIVRE SANS THYROÏDE (**Pièce n° A1**) démontre que cette association a bien intérêt à agir

L'association a pour objet

*D'informer les malades et leurs proches,
(...)
D'entreprendre les actions utiles à la défense de leurs intérêts*

Indiscutablement, la présente procédure exploratoire avant tout procès entre dans cet objectif d'informer les malades et de défendre leurs intérêts.

Par ailleurs, l'article 8 des Statuts prévoit que « *le conseil d'administration autorise la présidente à agir en justice* ». Or, il est communiqué le procès-verbal du conseil d'administration en date du 15 octobre 2018 établissant la capacité de la présidente à agir en justice (**Pièces n° A1-13**).

Enfin, les réponses aux questions posées et le résultat de l'expertise seront déterminantes dans leurs décisions futures d'initier ou non une procédure.

En conséquence, l'Association est recevable en son action.

C. EXISTENCE DE MOTIFS LÉGITIMES

La demande de mesure d'instruction formée en application de l'article 145 du nouveau Code de procédure civile est subordonnée à **la seule existence d'un intérêt légitime**⁴.

L'article 145 constitue une dérogation à l'exigence d'un intérêt né et actuel comme condition de l'action en justice.

⁴ Civ. I, 12 mai 1993, Bull. n° 166

Ainsi, le demandeur doit simplement justifier qu'il a intérêt à **conserver ou à faire établir la preuve de faits de nature à influencer la solution d'un litige éventuel**⁵.

Pour apprécier si les motifs sont légitimes, il convient d'établir que l'absence de procédure en cours entre le demandeur et le défendeur (1°), de démontrer le caractère sérieux de la procédure envisagée (2°) et les liens pouvant exister entre les mesures sollicitées et la procédure envisagée (3°).

1. Avant tout procès ?

A ce jour, il n'existe aucune procédure opposant l'association VIVRE SANS THYROIDE à MERCK.

2. Caractère sérieux de la procédure envisagée

Nous avons déjà évoqué la multiplicité des procédures que s'offre VIVRE SANS THYROIDE en fonction des preuves récoltées. Pour l'heure, nous nous bornerons à développer la procédure en responsabilité contre MERCK.

La responsabilité de MERCK peut être recherchée sur plusieurs fondements :

- Une légèreté blâmable dans les vérifications de l'impact sanitaire du switch qu'ils allaient imposer aux malades ;
- Un défaut d'information au moment du switch obligeant l'Association et les membres de l'Association à assurer un « service-après-vente » d'un produit inconnu.

⁵

https://www.courdecassation.fr/publications_26/rapport_annuel_36/rapport_1999_91/etudes_documents_93/anne_marie_5790.html

A titre d'illustration, il suffit de savoir que lorsque l'ANSM a mis en place un « numéro vert » en août 2017 pour répondre aux angoisses et aux questions des malades, les opérateurs ont été dépassés par la situation et n'ont rien trouvé de mieux qu'à renvoyer sur le numéro de téléphone de VIVRE SANS THYROÏDE !

- La campagne de désinformation et de dénigrement a porté atteinte à l'honneur et à la réputation de VIVRE SANS THYROÏDE
- Les difficultés d'accéder aux stocks d'ancienne formule et le refus catégorique d'accroître la production pour satisfaire la demande intérieure française au détriment des malades sont constitutives d'une faute qui générerait des préjudices pour les malades et pour l'association :
- La rupture du lien de confiance entre les malades et les dispensateurs (producteurs, médecins et pharmaciens) du médicament est source d'un préjudice considérable pour l'association qui se trouve souvent substituée, *de facto*, à des autorités de santé décrédibilisées et défailtantes.
- La dissimulation d'informations et la volonté de MERCK de faire prévaloir ses intérêts pécuniaires sur la santé des malades ont rendu difficile l'accompagnement des malades par une Association de petite taille dont les membres sont débordés et proches du burn-out.
- La détermination de la composition exacte des formules et l'identification des causes précises des effets indésirables permettront de rechercher la responsabilité de MERCK en déterminant son degré de connaissance, l'arbitrage qui a été le sien entre finance et santé et sa volonté de tromper ou de corrompre les autorités.

Bref, pour avoir dissimulé des informations, trompé le public et les pouvoirs publics, et manipulé, fabriqué et commercialisé son médicament dans des conditions anormales, l'association VIVRE SANS THYROIDE envisage une procédure en responsabilité contre MERCK devant le Tribunal de Grande Instance de LYON sur le fondement de la responsabilité de droit commun comme sur celle du droit spécial à la protection de la santé.

3. Faits dont pourrait dépendre la solution d'un litige

Les informations, documents et expertises sollicités permettront d'une part de mettre un terme à des rumeurs et des opérations de désinformation savamment organisées tout en apportant des éléments de preuve sur les responsabilités éventuelles des uns ou des autres dans la crise sanitaire actuelle.

Ainsi, les éléments sollicités permettront, entre autres, de déterminer la répartition des responsabilités entre l'ANSM et les laboratoires MERCK

<i>Mesures sollicitées</i>	<i>Liens avec la procédure envisagée</i>
Identification des lieux de production du LEVOTHYROX sur la période 2007-2017 en France et dans le monde (Allemagne, Mexique, Chine, etc.)	Il s'agit de vérifier les informations communiquées par MERCK afin de mettre en évidence des incohérences ou des mensonges, susceptibles d'engager sa responsabilité.
Comparaison des ventes de LEVOTHYROX, EUTHYROX, EUTIROX entre 2015 et 2018 en France, et les pays limitrophes (Belgique, Allemagne, Suisse, Italie, Espagne) et certains pays (Portugal, Maroc, Algérie, Tunisie)	Il s'agit d'obtenir des informations incontestables sur l'étendue de la migration des malades vers l'AF afin d'apprécier l'étendue de la crise et l'importance de la responsabilité de MERCK qui a refusé de satisfaire la légitime demande des malades qui souhaitent conserver un traitement satisfaisant et qui n'engendrait pas d'effets indésirables.
Sources réelles (comprendre lieu de fabrication) du <u>principe actif</u> et des <u>excipients</u> . Pour chaque ingrédient dans un comprimé, précisez	Depuis le début de la crise, il existe une impossibilité de déterminer avec certitude le lien de fabrication des matières premières constituant les différentes formules. Or, selon l'académie de pharmacie + de 80 % des excipients proviennent de Chine ou d'Inde ((Pièce n° B34). Il s'agit de vérifier si les

	<p>déclaration de MERCK correspondent à la réalité. Cette question est cruciale pour calmer les inquiétudes des malades et déterminer le degré de la qualité du médicament ainsi que le comportement (fautif ou non) de MERCK. Autrement dit, s'il s'avère que certains éléments constitutants sont fabriqués en dehors de l'UE non seulement il sera établi que MERCK a menti mais qu'elle a trompé les malades et les autorités. Il est incompréhensible que MERCK se contente d'une simple déclaration sans accepter d'apporter les preuves irréfutables qui permettraient de la mettre hors de cause.</p>
<p>Dossier de modification d'AMM complet de la nouvelle formule de la spécialité LEVOTHYROX tant celui déposé le 16 février 2015 que celui déposé le 15 novembre 2017.</p>	<p>L'obtention du dossier d'AMM (celui de 2015 comme celui de 2017) permettra de vérifier s'il existe des différences entre la « nouvelle formule » et la « nouvelle nouvelle formule ». A partir de là, il conviendra de tirer le fil pour déterminer si MERCK a identifié les causes des effets indésirables de la « nouvelle formule » et si elle a réparé ses erreurs avec la « nouvelle nouvelle formule ».</p>
<p>Documents (études scientifiques, déclarations aux autorités) relatifs au respect de la norme 95/105 % en France et aux USA sur la période 2005 / 2018, notamment pour vérifier si l'« ancienne formule » respectait ou non la norme 95/105 % avant 2012 et 2017.</p>	<p>Il s'agit de déterminer si les causes avancées par MERCK pour justifier le changement de formule sont réelles ou artificielles. De même, cela permettra d'apprécier la qualité de l'information communiquée en mettant en évidence des contradictions voire des manipulations. En fonction des informations ainsi récoltées, la recherche de la responsabilité de MERCK pourra être facilitée.</p>
<p>Nécessité d'une expertise biochimique, toxicologique du contenu exact de l'AF et de la NF et la NNF ainsi que des procédés de fabrication</p>	<p>Cette expertise ne consiste pas à « refaire le match » du test de bioéquivalence. Il s'agit de vérifier les causes physico-chimiques des effets indésirables incontestablement constatés et de déterminer si MERCK peut voir sa responsabilité engagée.</p>

D. MESURES D'INSTRUCTIONS LÉGALEMENT ADMISSIBLES

1. Les mesures sollicitées sont légalement admissibles

Ces mesures sont d'une facture classique et conformes à la pratique judiciaire constatée.

Elles ne sont pas attentatoires aux droits des défendeurs et organisent un débat contradictoire qui permettra l'émergence de la vérité.

Elles sont proportionnées et visent à répondre de manière objective et documentée à des questions dont les réponses sont déterminantes pour la solution d'un ou plusieurs litiges.

2. Le droit à la protection de la santé doit primer le secret des affaires.

La loi n° 2018-670 du 30 juillet 2018 relative à la protection du secret des affaires (ci-après la « *Loi Secret des Affaires* ») se présente comme une transposition « *fidèle et complète* »⁶ de la **Directive (UE) 2016/943** du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2016 sur la protection des savoir-faire et des informations commerciales non divulgués (secrets d'affaires) contre l'obtention, l'utilisation et la divulgation illicites (ci-après la « *Directive Secret des Affaires* »).

Afin de démontrer pourquoi la Loi Secret des Affaires ne peut pas faire obstacle à la présente demande de mesures d'instruction (2.2), il convient d'étudier la portée et le champ d'application de la Directive Secret des Affaires et sa transposition dans le droit national français (2.1).

⁶ Raphaël GAUVIN, Rapport au nom de la commission des lois, Assemblée nationale, portant transposition de la directive du Parlement européen et du Conseil sur la protection des savoir-faire et des informations commerciales non divulgués contre l'obtention, l'utilisation et la divulgation illicites (Rapport AN, n° 675)

2.1 PRÉSENTATION DE LA DIRECTIVE ET DE LA LOI « SECRET DES AFFAIRES »

(a) Contexte européen

Ces textes ont fait couler beaucoup d'encre et entretiennent encore de nombreuses polémiques tant la main visible des lobbies semble s'être substituée à la main invisible des marchés et à la main de fer dans un gant de velours des États soucieux de réguler l'économie.

Sans entrer dans ces débats, il convient d'appréhender ce texte à la lecture de son préambule.

La Directive Secret des Affaires « *a pour base légale l'article 114 du TFU qui prévoit le rapprochement des législations nationales pour établir ou assurer le fonctionnement du marché intérieur. Soucieuse d'apporter aux opérateurs économiques la sécurité juridique nécessaire à leur croissance et au développement de leurs activités, elle définit précisément la nature des informations protégées, les conditions dans lesquelles un secret peut être légitimement obtenu, les comportements illicites d'obtention, d'utilisation ou de divulgation de tels secrets, les cas dans lesquels la protection n'est pas opposable, enfin les mesures susceptibles d'être prises par le juge civil pour empêcher, faire cesser ou réparer une atteinte à un secret d'affaires* »⁷.

Cette présentation met en évidence plusieurs éléments qui viennent limiter la portée de la Directive Secret des Affaires :

- L'objectif est d'établir ou de maintenir un marché intérieur efficient
- Entre des opérateurs économiques
- En leur apportant une sécurité juridique

⁷ Philippe BONNECARRE, *Rapport d'information au nom de la commission des affaires européennes (1) portant observations sur la proposition de loi transposant la directive du Parlement européen et du Conseil sur la protection des savoir-faire et des informations commerciales non divulguées contre l'obtention, l'utilisation et la divulgation illicites*, (Rapport Sénat, 406).

- Destinée à les protéger des comportements illicites de leurs concurrents
- Tout en réservant la possibilité d'obtenir des informations prétendument couvertes par le secret des affaires
- Et sans remettre en cause des droits fondamentaux et des principes reconnus, notamment, dans la Charte des droits fondamentaux de l'UE.

Cette analyse se trouve confirmée par le considérant n° 11 du Préambule de la Directive Secret des Affaires qui stipule

La présente directive ne devrait pas porter atteinte à l'application des règles de l'Union ou des règles nationales qui imposent la divulgation d'informations, y compris de secrets d'affaires, au public ou aux autorités publiques.

Elle ne devrait pas non plus porter atteinte à l'application de règles qui permettent aux autorités publiques de recueillir des informations dans l'exercice de leurs fonctions,

De son côté, le considérant n° 18 du Préambule de la Directive Secret des Affaires précise

*En outre, l'obtention, l'utilisation ou la divulgation de secrets d'affaires, lorsqu'elle est imposée ou autorisée par la loi, devrait être considérée comme **licite** aux fins de la présente directive.*

Cela concerne notamment l'obtention et la divulgation de secrets d'affaires dans le cadre de l'exercice des droits des représentants des travailleurs à l'information, à la consultation et à la participation, conformément au droit de l'Union, aux droits nationaux et aux pratiques nationales, et dans le cadre de la défense collective des intérêts des travailleurs et employeurs, y compris la codétermination, ainsi que l'obtention ou la divulgation d'un secret d'affaires dans le cadre de contrôles légaux des comptes effectués conformément au droit de l'Union ou au droit national.

En raison de la présence de l'adverbe « notamment » l'énumération qui suit est purement illustrative, elle peut être complétée.

Or, le considérant n° 34 du Préambule de la Directive Secret des Affaires prend soin de préciser que

*La présente directive respecte les **droits fondamentaux** et observe les **principes reconnus notamment par la Charte**.*

La Charte (des Droits fondamentaux de l'UE) prévoit en son article 35 la protection de la santé en ces termes

*Toute personne a le droit d'accéder à la prévention en matière de santé et de bénéficier de soins médicaux dans les conditions établies par les législations et pratiques nationales. Un **niveau élevé de protection de la santé humaine** est assuré dans la définition et la mise en œuvre de toutes les politiques et actions de l'Union.*

Dès lors, la protection de la santé humaine et la santé publique peuvent tenir en échec le secret des affaires, surtout que la Directive Secret des Affaires prévoit des aménagements procéduraux permettant de satisfaire les objectifs apparemment contradictoires de protection de la santé humaine et de protection des intérêts économiques.

Les principes contenus dans le préambule sont repris dans le corps même de la directive. En effet, l'article 1^{er} alinéa 2 de la Directive Secret des Affaires prévoit

La présente directive ne porte pas atteinte à:

a) l'exercice du droit à la liberté d'expression et d'information établi dans la Charte, y compris le respect de la liberté et du pluralisme des médias;

*b) l'application de règles de l'Union ou de règles nationales **exigeant des détenteurs de secrets d'affaires qu'ils révèlent, pour des motifs d'intérêt public**, des informations, y compris des secrets d'affaires, au public ou aux autorités administratives ou judiciaires pour l'exercice des fonctions de ces autorités;*

Lors des travaux parlementaires, la Commission des lois de l'Assemblée nationale a indiqué⁸ que

*la révélation d'une information pour la protection d'un intérêt légitime reconnu par le droit de l'Union ou le droit national ; il peut s'agir, par exemple, d'un motif d'intérêt général tel que l'ordre public, la sécurité publique ou encore la **santé publique**.*

⁸ Raphaël GAUVIN, *op. cit.*, p. 41.

Reprenant le § 21 du Préambule de la Directive qui précisait que

[la Directive] ne devrait pas mettre en péril ou affaiblir les droits et libertés fondamentaux ou l'intérêt public, tels que la sécurité publique, la protection des consommateurs, la santé publique et la protection de l'environnement, et ne devrait pas porter préjudice à la mobilité des travailleurs.

Si tant est que MERCK soit en mesure de démontrer que les demandes de documents ou l'expertise sollicitées sont susceptibles d'être couvertes par le secret des affaires (rappelons que la charge de la preuve du secret des affaires pèse sur celui qui s'en prévaut, cf. article 11-1 de la Directive), il sera d'autant plus facile au juge des référés de considérer que le secret doit céder le pas à la révélation en raison d'un motif d'intérêt général que la Directive organise toute une mécanique visant à **restreindre l'accès à l'information dans le cadre d'une procédure judiciaire** (considérant n° 25 du préambule et articles 9 et s. de la Directive).

En tant que de besoin, il convient de souligner que la Directive ne prive pas les tiers (y compris les consommateurs) de moyens pour tenir en échec le secret des affaires. En effet, le considérant n° 21 *in fine* du Préambule de la Directive précise que

Il convient également de veiller à ce que les autorités judiciaires compétentes soient dotées du pouvoir souverain de peser les intérêts des parties à la procédure judiciaire ainsi que les intérêts des tiers, dont, le cas échéant, les consommateurs.

Loin d'être gravé dans le marbre, les autorités judiciaires disposent d'un large pouvoir d'appréciation dans l'application du secret des affaires, en dehors de la sphère concurrentielle.

A ce titre, les autorités judiciaires doivent faire prévaloir l'intérêt général résultant de la protection de la santé publique sur les intérêts particuliers résultant d'une privatisation temporaire des savoir.

(b) Contexte national

La Loi Secret des Affaires a inséré les articles L. 151-1 et suivants dans le code de commerce.

Cette insertion dans le code des commerçants est en soi une indication de **l'effet relatif du secret des affaires**. En effet, comme le prévoyait la Directive, l'article L.151-1 alinéa 2 insiste sur l'information protégée qui « *revêt une valeur commerciale, effective ou potentielle, du fait de son caractère secret* ».

Autrement dit, la révélation d'une information à un tiers non professionnel sans moyen pour concurrencer l'opérateur économique détenteur d'un secret des affaires n'entre pas dans le champ d'action de la Loi Secret des Affaires.

Ainsi, l'Association VIVRE SANS THYROIDE qui n'a ni la prétention ni les moyens de fabriquer ou faire fabriquer du LEVOTHYROX peut devenir détentrice légitime d'informations présentées comme couvertes par le secret des affaires.

L'Association est tout à fait d'accord pour organiser sous le contrôle du juge la communication des informations ainsi obtenues dès lors que MERCK aura valablement démontré en quoi les informations qu'elle refuse de communiquer sont constitutives d'un secret des affaires

Si tant est que MERCK démontre en quoi les informations sollicitées peuvent être déclarées comme constituant un secret des affaires au sens de l'article L. 151-1 du code de commerce, le juge des référés pourrait toujours ordonner la communication des informations demandées en application de l'alinéa 3 de l'article 151-8 du Code de commerce qui prévoit la levée du secret dans le cadre de « *la protection d'un intérêt légitime reconnu par le droit de l'Union européenne ou le droit national* », étant précisé que la santé publique constitue un intérêt légitime.

En effet, le juge constitutionnel français a déduit de l'alinéa 11 du Préambule de la Constitution de 1946 qui reconnaît **le droit de chacun à voir sa santé protégée**, le principe constitutionnel de protection de la santé publique⁹. Le Conseil constitutionnel reconnaît également à la **protection sanitaire de la population** la valeur d'un **intérêt général de valeur constitutionnelle**¹⁰.

⁹ CC, 8 janvier 1991, Loi relative à la lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme, n° 90-283DC.

¹⁰ Considérant n° 24, décision n° 2005-528 du Conseil constitutionnel en date du 15 décembre 2005, <http://www.conseil-constitutionnel.fr/conseil-constitutionnel/francais/les-decisions/acces-par-date/decisions-depuis-1959/2005/2005-528-dc/decision-n-2005-528-dc-du-15-decembre-2005.974.html>

Cette reconnaissance par le juge français du caractère collectif du droit à la protection de la santé permet de placer la santé publique sur un piédestal.

Ainsi, en cas de conflits avec d'autres droits fondamentaux, la protection de la santé doit l'emporter sur des droits plus individuels : limitation au droit de grève, au droit¹¹ de propriété, à la liberté d'entreprendre¹² ou encore au droit des marques¹³.

Il en sera de même pour le secret des affaires, du moins tant que la justice préférera faire prévaloir les droits humains sur les intérêts pécuniaires des opérateurs économiques.

2.2 La mesure d'instruction sollicitée n'entre pas dans le champ d'application de la Loi Secret des Affaires

L'Article L. 151-1. du code de commerce dispose

Est protégée au titre du secret des affaires toute information répondant aux critères suivants :

« 1° Elle n'est pas, en elle-même ou dans la configuration et l'assemblage exacts de ses éléments, généralement connue ou aisément accessible pour les personnes familières de ce type d'informations en raison de leur secteur d'activité ;

« 2° Elle revêt une valeur commerciale, effective ou potentielle, du fait de son caractère secret ;

« 3° Elle fait l'objet de la part de son détenteur légitime de mesures de protection raisonnables, compte tenu des circonstances, pour en conserver le caractère secret.

Il résulte des travaux parlementaires que **ces trois conditions sont cumulatives**, si une telle condition vient à manquer, MERCK ne pourra pas se prévaloir du secret des affaires.

¹¹ CC, 22 juillet 1980, Matières nucléaires, n° 80-117DC

¹² CC, 8 janvier 1991, précit.

¹³ C. Cass., Civ. 2e 19 octobre 2006.

- Le lieu de fabrication des médicaments ne constitue pas un secret des affaires.
- Pas plus que les parts de marché par pays et les évolutions des ventes.
- La **traçabilité** des principes actifs et des excipients ne constitue pas un secret des affaires mais un souci de transparence afin de vérifier les déclarations et la réalité. En effet, MERCK déclare que les principes actifs et les excipients sont fabriqués dans l'Union européenne. Or l'Académie de pharmacie¹⁴ révèle que 70 à 90 % des excipients proviennent de Chine ou de l'Inde. La vérification de cette affirmation entre bien dans le cadre de la protection des consommateurs et de la santé publique permettant d'obtenir la communication adéquate de l'information.
- La communication des dossiers d'AMM de l'AF, de la NF et de la NNF permettra de comparer les différences *officielles* entre les différentes formules, voire d'apprécier les différences *réelles*, notamment en ce qui concerne la composition ou les procédés de production pouvant affecter certains lots.
- La communication de tous les documents permettant de déterminer si l'AF respectait ou non la norme 95/105 % de principe actif en 2005, 2012 ou en 2017 est nécessaire pour apprécier la réalité ou la fausseté des déclarations de MERCK et par là-même détermine si sa responsabilité est engagée. Elle participe à l'**information d'intérêt général** dans le cadre d'un **débat de société** majeur.

Pour toutes ces raisons, MERCK ne pourra se cacher derrière le secret des affaires pour refuser, encore une fois, la communication d'éléments indispensables/

¹⁴ www.acadpharm.org/dos_public/RAPPORT_GEnEriques_VF_2012.12.21.pdf

3. Caractère proportionné de la demande.

La mesure sollicitée constitue bel et bien une mesure légalement admissible. En effet, elle est proportionnée et organise le respect du principe du contradictoire tout en permettant aux demandeurs d'obtenir des éléments de preuve utiles à la manifestation de la vérité dans le cadre d'un projet que l'association envisage d'intenter.

EN CONSÉQUENCE, le Président du Tribunal déclarera l'Association recevable et fera droit à ses demandes.

La présente procédure étant le résultat d'un défaut d'information, d'une communication trompeuse et d'une tentative de manipuler l'opinion publique en offrant des informations contradictoires et incohérentes, il est expressément demandé que les sociétés MERCK FRANCE et MERCK SERONO soient condamnées IN SOLIDUM à payer

- L'intégralité des frais de l'expertise sollicitée ainsi que les dépens,
- Les frais de communication des pièces demandées,
- La somme de 9.000 € au titre de l'article 700 du code de procédure civile pour l'Association VIVRE SANS THYROÏDE.

PAR CES MOTIFS

*Vu les articles 145 , 700 et 812 du Code de procédure civile,
Vu les pièces,*

Il est demandé à Madame ou Monsieur le président du Tribunal de Grande Instance de LYON, statuant en la forme des référés de :

- **VOIR, DIRE ET JUGER** que
 - l'Association VIVRE SANS THYROIDE est recevable en son action;
 - elle dispose de motifs légitimes à établir la preuve de fait dont pourrait dépendre la solution d'un litige ;
 - les mesures d'instruction sollicitées sont légalement admissibles, étant précisé que le secret des affaires, à le supposer établi, n'est pas un obstacle légitime à l'exécution des mesures sollicitées.

ET DÈS LORS.

1. ORDONNER la communication des pièces et documents suivants

- Identification des lieux de production du LEVOTHYROX sur la période 2007 / 2017 en France et dans le monde (Allemagne, Mexique, Chine, etc.).
- Comparaison des ventes de LEVOTHYROX, EUTHYROX, EUTIROX entre 2015 et 2018 en France, et dans les pays limitrophes (Belgique, Allemagne, Suisse, Italie, Espagne) et dans certains pays (Portugal, Maroc, Algérie, Tunisie)

- Sources réelles (comprendre lieu de fabrication) du principe actif et des excipients. Pour chaque ingrédient dans un comprimé, préciser
 - Bons de commande
 - Factures
 - Bons de livraison
 - Certificat d'exportation
 - Contrôle et assurance qualité du pays d'origine
 - S'il y a lieu, les transformations, modifications opérées sur les composants en précisant l'identité de l'entreprise intervenant et le lieu de transformation/modification.

- Dossier de modification d'AMM complet de la nouvelle formule de la spécialité LEVOTHYROX tant celui déposé le 16 février 2015 que celui déposé le 15 novembre 2017.

- Documents (études scientifiques, déclarations aux autorités) relatifs au respect de la norme 95/105 % en France et aux USA sur la période 2005 / 2018, notamment pour vérifier si l' « ancienne formule » respectait ou non la norme 95/105 % avant 2012 et 2017.

2. COMMETTRE un collège d'experts comprenant un expert en

- **ANALYSE PHYSICO-CHIMIQUES** (G02-01),

- **TOXICOLOGIE MÉDICO-LÉGALE** (G01-10),

- **SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET TECHNOLOGIE PHARMACEUTIQUE** (F-05-13)

inscrits sur la liste pour l'année 2017-2018 des experts judiciaires auprès de la Cour d'appel de Paris, de Lyon ou de la Cour de cassation et n'ayant aucun lien d'intérêt direct ou indirect avec l'ANSM et les laboratoires MERCK en France ou à l'étranger.

DIRE que le collège pourra faire appel, si nécessaire, à des techniciens d'une spécialité différente de la sienne, notamment en **BIostatistiques, Informatique Médicale ET Technologies de Communication** (F 05-05), **Endocrinologie ET Maladies Métaboliques** (F01-08) et/ou **Pharmacologie Biologique** (F-05-10) et/ou **Sciences du Médicament** (F-05-12), après en avoir avisé les conseils des parties,

- Déterminer le contenu exact (à 0,1 % près) d'un comprimé de LEVOTHYROX
 - « ancienne formule (AF) » (commercialisée avant le 1^{er} mars 2017,
 - « nouvelle formule (NF) » (commercialisée entre le 1^{er} mars et le 1^{er} novembre 2017),
 - « nouvelle nouvelle formule (NNF) » (résultant de l'AMM de juin 2018)

- Déterminer s'il existe des différences entre la NF et la NNF quant à la composition, les méthodes de fabrication ou les effets directs ou indirects sur la santé,

- Procéder à une analyse toxicologique et physico-chimique de la spécialité LEVOTHYROX AF, NF ou NNF afin d'identifier les causes probables ou certaines des effets indésirables constatés ,

- Vérifier si une « réaction de Maillard » en présence de Mannitol et d'eau peut expliquer (ou non) les altérations des acides aminés composant la lévothyroxine,

- Étudier et comparer le résultat d'une dissolution *in vitro* entre LEVOTHYROX ancienne et nouvelle formule,

- Vérifier la provenance *réelle* des matières premières servant d'éléments constitutifs aux différentes formules visées (principe actif et excipients),

- Vérifier les critères de pureté chimique et physico-chimique de la lévothyroxine et de ses excipients et notamment la présence d'impuretés comme énoncé par M. JC GARRIGUES dans son étude, déterminer la nature et la quantité de ces impuretés et ses effets (immédiat, moyen ou long terme) sur l'assimilation de la Lévothyroxine, sur le corps d'un malade ou sur sa santé,
- Vérifier que la présence d'acide citrique dans la nouvelle formule n'altère pas le principe actif ou ne modifie pas les conditions d'assimilation ou l'efficacité thérapeutique de ce dernier ; et plus généralement vérifier l'incompatibilité entre l'acide citrique et la lévothyroxine comme avancée par M. Pierre-Alain VITTE,
- Vérifier que la composition de la NF et la NNF ne contient des produits qui peuvent, seuls ou en réaction avec d'autres, entraîner une perturbation du système endocrinien ou des voies dopaminergiques pouvant aller jusqu'à déclencher un œdème pulmonaire neurogénique ou altérer le bon fonctionnement de l'appareil cardiovasculaire ou tout autre effet sur la santé,

Sur les opérations d'expertise

DIRE que, pour exécuter la mission, le collège d'experts sera saisi et procédera conformément aux dispositions des articles 232 à 248, 263 à 284-1 du Code de procédure civile ;

DIRE que l'exécution de l'expertise est placée sous le contrôle du juge spécialement désigné à cette fin, en application des articles 155 et 155-1 de ce code ; que toute correspondance émanant des parties, de leurs conseils, de l'expert devra être adressée au juge chargé du contrôle de l'exécution de l'expertise;

I. *Les pièces*

ENJOINDRE aux parties de remettre à l'expert

- la partie demanderesse, immédiatement
- les défendeurs aussitôt que possible et au plus tard 8 jours avant la première réunion, les documents, renseignements, réclamations indispensables au bon déroulement des opérations ;

Que toutefois il pourra se faire communiquer directement par les médecins, personnels para- médicaux, établissements hospitaliers et de soins, centre de pharmacovigilance, toutes pièces médicales qui ne lui auraient pas été transmises par les parties et dont la production lui paraîtra nécessaire ; et tous documents relatifs au dispositif incriminé, sa nature, ses notes d'utilisation ;

DIRE que le collège d'experts s'assurera, à chaque réunion d'expertise, de la communication aux parties des pièces qui lui sont remises, dans un délai permettant leur étude, conformément au principe de la contradiction ; que les documents d'imagerie médicale pertinents seront analysés de façon contradictoire lors des réunions d'expertise;

II. La convocation des parties

DIRE que l'expert devra convoquer toutes les parties par lettre recommandée avec accusé de réception et leur avocat par lettre simple, les avisant de la faculté;

III. L'audition de tiers

DIRE que l'expert pourra recueillir des informations orales, ou écrites, de toutes personnes susceptibles de l'éclairer ; et notamment

- de Monsieur Jean-Christophe GARRIGUES, ingénieur de recherche au CNRS – Université de Toulouse III – Paul Sabatier
- de Monsieur Pierre-Alain VITTE,
- de Monsieur William ROSTENE.

IV. Le calendrier des opérations, les consignations complémentaires, la note de synthèse

DIRE que l'expert devra, en concertation avec les parties, définir un calendrier prévisionnel de ses opérations à l'issue de la première réunion d'expertise; l'actualiser ensuite dans le meilleur délai,

- en fixant aux parties un délai pour procéder aux interventions forcées ;
- en les informant de la date à laquelle il prévoit de leur adresser son document de synthèse ou son projet de rapport;
- adresser dans le même temps le montant prévisible de sa rémunération qu'il actualisera s'il y a lieu, procédant parallèlement aux demandes de provisions complémentaires qui devront être réglées par MERCK ;
- adresser aux parties un document de synthèse, sauf exception (par exemple: réunion de synthèse, communication d'un projet de rapport) dont il s'expliquera dans son rapport, et arrêter le calendrier de la phase conclusive de ses opérations :
 - fixant, sauf circonstances particulières, la date ultime de dépôt des dernières observations des parties sur le document de synthèse, lesquelles disposeront d'un délai de 4 à 5 semaines à compter de la transmission du rapport;
 - rappelant aux parties, au visa de l'article 276 alinéa 2 du Code de procédure civile, qu'il n'est pas tenu de prendre en compte les observations transmises au-delà du terme qu'il fixe;

V. *Le rapport*

DIRE que le collège d'experts répondra de manière précise et circonstanciée à ces dernières observations ou réclamations qui devront être annexées au rapport définitif dans lequel devront figurer impérativement :

- la liste exhaustive des pièces par lui consultées ;
- le nom des personnes convoquées aux opérations d'expertise en précisant pour chacune d'elle la date d'envoi de la convocation la concernant et la forme de cette convocation ;
- le nom des personnes présentes à chacune des réunions d'expertise;
- la date de chacune des réunions tenues ;
- les déclarations des tiers entendus par lui, en mentionnant leur identité complète, leur qualité et leurs liens éventuels avec les parties ;
- -le cas échéant, l'identité du technicien dont il s'est adjoint le concours, ainsi que le document qu'il aura établi de ses constatations et avis (lequel devra également être joint à la note de synthèse ou au projet de rapport);

Que l'original du rapport définitif sera déposé au greffe du Tribunal de Grande Instance de LYON, avant le **15 janvier 2019**, sauf prorogation expresse, étant précisé que l'expert pourra décomposer sa mission en autant de questions indépendantes avec l'objectif d'apporter des réponses définitives avant le 15 janvier 2019. ;

VI. *La consignation, la caducité,*

DETERMINER la provision à valoir sur les frais d'expertise qui devra être consignée à la régie d'avances et de recettes du tribunal de Grande Instance par MERCK dans les 10 jours ouvrables suivants le prononcé de la décision à intervenir, nonobstant appel;

DIRE que faute de consignation de la provision dans ce délai impératif, ou demande de prorogation sollicitée en temps utile, la désignation de l'expert ne sera pas caduque et l'expertise devra commencer sans attendre le règlement de MERCK, l'Association VIVRE SANS THYROÏDE se proposant alors de supporter une avance de 3.000 € (trois mille euros) ;

EN TOUT ÉTAT DE CAUSE,

CONDAMNER IN SOLIDUM les sociétés MERCK FRANCE et MERCK SERONO à payer

- l'intégralité des frais de l'expertise sollicitée ainsi que les dépens,
- les frais de communication des pièces demandées,
- au paiement de la somme de 9.000 € TTC au titre de l'article 700 au profit l'Association VIVRE SANS THYROÏDE, ainsi qu'aux entiers frais et dépens, en ce compris les frais de l'expertise sollicitée.

SOUS TOUTES RÉSERVES