

Au bénéfice du doute

**Les « notables de la ménopause » face aux risques du
Traitement Hormonal Substitutif**

Septembre 2004

Christelle Sallès

Sous la Direction de Philippe Urfalino

Sommaire

Sommaire.....	2
Introduction	4
1. L'irrésistible succès du Traitement Hormonal Substitutif (THS) en France	9
2. Les patterns de l'information sur les risques liés aux traitements hormonaux	17
2.1. De la contraception orale au THS	17
2.2. Les patterns de l'information sur le « risque hormonal ».....	20
2.2.1. Le pattern des désaccords publics relatifs à la contraception.....	23
2.2.2. Le pattern des désaccords publics du THS.....	30
3. Les notables français de la ménopause en action.....	35
3.1. Du traitement des symptômes immédiats à l'impératif de prévention des maladies dues au vieillissement [1970-1991].....	36
3.1.1. Les notables français se positionnent par rapport au médecin américain précurseur.....	36
3.1.2. La conférence de consensus de 1991 : premiers désaccords des notables et des membres du jury sur la durée du traitement.....	38
3.1.3. L'opposition des mauvais-jarvisiens et des netteriens autour de la forme galénique du traitement.....	43
3.2. Les résultats négatifs des études épidémiologiques remettent en question les vertus préventives du THS.....	49
3.2.1. Explication de la méthodologie des études épidémiologiques et de la notion de risque.....	50
3.2.2. L'évolution de la médecine des preuves : le cas du risque cancérigène des hormones [1930-1970]...52	
3.2.3. Premières études jugées sérieuses dans le cadre de la prise en charge thérapeutique française.....55	
3.3. La mobilisation des notables de la ménopause netteriens, le silence relatif des mauvais-jarvisiens.....	61
3.3.1. Les prises de position des acteurs lors des désaccords publics.....	62
3.3.2. L'art de persuader des avantages du THS de la ménopause.....	67
3.4. Des notables opposés à la décision de l'Afssaps sur le retour au traitement symptomatique.	74
3.4.1. Première période : Les réactions immédiates par rapport aux résultats de la <i>WHI</i>	75
3.4.2. Seconde période : La mise en commun de l'expertise française.....	78
3.4.3. Troisième période : Des protagonistes campés sur leurs positions.....	82
4. La formation des notables de la ménopause	87
4.1. L'enseignement peu structuré de la gynécologie médicale sous A.Netter:1960-1975	88
4.2. Le service d'endocrinologie gynécologique de P.Mauvais-Jarvis:1975-1994.....	93
4.3. L'Association Française pour l'Etude de la Ménopause (AFEM):1979-2003.....	100

5. Les activités qui font les notables.....	109
5.1. La presse grand public	110
5.2. Les congrès	112
5.3. La recherche pharmaceutique	117
5.4. Les dossiers d'autorisation de mise sur le marché à l'AFSSAPS	122
5.5. Les publications médicales	126
 Conclusion	 133
 Bibliographie.....	 137
ANNEXE 1
Avantages et limites d'une utilisation des sources primaires.	141
ANNEXE 2
Mises sur le marché des traitements hormonaux de la ménopause
[1948-2003].....	1433
ANNEXE 3
Liste nominative des intervenants lors des débats sur la contraception orale [1966-1982].....	146
ANNEXE 4
Extrait de Résumé des Caractéristiques Principales (RCP) européen en 2000	148
ANNEXE 5
Liste des études débattues, réactions de l'AFEM (netteriens), des mauvais-jarvisiens et des autorités de santé [1995-2003].....	149
ANNEXE 6
Composition du « groupe ad hoc Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause ». Afssaps – 11 octobre 2002.	151
ANNEXE 7
Les dix-huit membres du conseil d'administration de l'Association Française pour l'Etude de la Ménopause en 2002.	153
ANNEXE 8
Arrivée successive des intervenants (intervenues plus de trois fois) aux journées de l'AFEM.	154
ANNEXE 9
Dates d'arrivée des participants aux journées de l'AFEM et nombres de participations aux tables rondes parrainées par les industries pharmaceutiques depuis 1986.	157

Introduction

Le législateur lance un défi au médecin en lui demandant une « conformité des décisions aux acquis actuels de la science ». Au sein d'un ouvrage publié en 2000, Jean-Pierre Boissel exprime en effet toute la difficulté que pose aujourd'hui l'information médicale¹. Pour lui, « si au XVIIIe siècle, puis encore au XIXe siècle, il était possible de rassembler l'ensemble des connaissances scientifiques dans un seul ouvrage encyclopédique, une telle entreprise est inconcevable actuellement »². Si on se limite à une seule des multiples facettes de l'activité médicale, la prescription des médicaments, le souci de pratiquer une médecine fondée sur les données actuelles de la science est pour le médecin un véritable défi, tant la masse des données disponibles est à la fois immense et dispersée. Car, en effet, toujours en se limitant aux médicaments, une fois l'essai clinique réalisé dans l'objectif d'obtenir l'agrément des autorités, suivent le plus souvent la réalisation d'études épidémiologiques entreprises sur un grand nombre de cas et plusieurs années, dans le but d'observer les effets sur long terme de la thérapeutique agréée. Ces études peuvent être nombreuses avant que ne soit levée l'incertitude autour de certains effets. Afin de se tenir informé des dernières données scientifiques, le médecin peut néanmoins opter pour deux canaux de l'information.

En premier lieu, le médecin peut recourir au canal direct constitué par les publications internationales. Mais recueillie à sa source primaire, l'information scientifique est d'un accès difficile. D'abord, les essais cliniques et les études épidémiologiques sont le plus souvent publiés dans des revues internationales en langue anglaise, ce qui constitue une première difficulté pour les médecins français. En outre, leur lecture critique nécessite une connaissance précise de la méthodologie et du domaine spécifique étudié. Même s'ils ont cette capacité, les médecins sont ensuite confrontés à la masse des études publiées dans des supports divers et à la contradiction éventuelle de leurs résultats³. Par conséquent le canal direct de l'information comporte une difficulté en terme de temps consacré et de compétences requises par les médecins, pour qu'ils puissent véritablement appréhender de manière critique, utile, et prendre en compte dans son exhaustivité, l'information scientifique.

¹ Jean-Pierre Boissel. L'information thérapeutique. Ed Masson, 2000, 474 pages

² Op.cit. p.48

³ Une équipe recherche américaine, issue du département d'épidémiologie clinique et de biostatistiques de l'université Mc Master, a étudié les avantages et les limites d'une utilisation des sources primaires. Voir

En second lieu, - et c'est l'objet de notre analyse - à coté du canal direct, le médecin peut recourir au canal indirect de l'information. Celui-ci se présente sous la forme d'enseignements en faculté, de formations médicales continues, de publicités prodiguées par l'industrie pharmaceutique, d'informations dispensées par les visiteurs médicaux, des avis donnés par les experts, par les éditoriaux, ou encore par les revues médicales nationales. Or, ces sources secondaires, qui véhiculent l'information primaire, la modifient de différentes manières, autant dans la forme (par des représentations graphiques, des résumés...) que dans le contenu (par la sélection des informations jugées pertinentes, par un travail de réécriture, de recomposition des résultats mis en relation avec ceux précédemment obtenus par d'autres équipes de chercheurs...). Ressources largement utilisées par les médecins, elles sont entourées par un halo de suspicions. On entend souvent dire que l'information médicale est faite ou fortement influencée par les firmes pharmaceutiques⁴. De même, les journalistes portent un regard critique sur les recommandations thérapeutiques des experts qui, proches de l'industrie pharmaceutique, désinformeraient les médecins et le grand public. Parallèlement, la publicité prodiguée sous forme d'information médicale aux professionnels est souvent critiquée. Ces informations ne permettraient pas d'appréhender la véritable utilité du traitement évalué à partir de la mise en rapport des bénéfices et des risques. De même, la publicité directe aux patients a pu être décrite, dans un article du journal indépendant *Prescrire*, comme une sphère où se produiraient « en somme, les mêmes dérives que la publicité aux professionnels »⁵. Une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* confirme ce diagnostic. Elle a proposé une analyse systématique et quantitative de l'information sur les médicaments au sein des principaux médias américains grand public⁶. La couverture médiatique étudiée concernait les bénéfices et les risques de quatre types de thérapeutiques. Au final, les auteurs concluaient que les médias grand public qui font l'information sur les médicaments, mettent largement en avant les bénéfices - souvent non quantifiés -, au détriment d'une description fine des risques encourus. Ainsi depuis quelques années plusieurs auteurs aboutissent au constat selon lequel ni les patients ni les médecins ne disposent des informations nécessaires à l'administration éclairée des thérapeutiques.

l'annexe 1

⁴ Par exemple, un des derniers ouvrages sur le sujet : Philippe Pignarre. Le grand secret de l'industrie pharmaceutique. La découverte, 2003, p.172. Il y développe l'idée selon laquelle l'information médicale vise à mettre en évidence des pathologies jusque là non-étiquetées, afin de créer délibérément un nouveau marché.

⁵ La revue Prescrire, octobre 2002, tome 22 n°232.

⁶ Ray Moynihan B.A. and coll. *Coverage by the news media of the benefits and risks of medications*. NEJM, june 1, 2000, Vol.342, N°22, 1645-1670

Dans ce contexte problématique qui entoure la question de l'information médicale, il nous a semblé intéressant de nous pencher sur la sphère de la gynécologie médicale, discipline ayant principalement connu son essor dans les années 1950. Il se trouve que le développement de la gynécologie médicale⁷ est allé de paire avec une large prescription des hormones stéroïdes. Or, ces produits suscitent depuis longtemps des incertitudes quant aux effets délétères, notamment cancérigènes, de leur utilisation thérapeutique.

Ce rapport porte principalement sur les traitements hormonaux de la ménopause (THS), et secondairement sur les contraceptifs oraux, dans la mesure où ils éclairent les conditions de l'essor du THS. Le succès du traitement hormonal de la ménopause est initialement dû à un avantage symptomatique : il réduit les bouffées de chaleur, importante à cet âge de la vie. A partir des années 1970, lorsque le traitement fait l'objet d'une information médicale en France, il est également administré en prévention de la déperdition osseuse (ostéoporose). Or, l'administration longue que nécessite la prise en charge préventive de la déperdition osseuse pose la question des risques potentiels du THS. Dès les premières études épidémiologiques, les dangers d'une administration longue du traitement hormonal ont été mis en avant. L'accumulation de ces études depuis une vingtaine d'année n'a cessé de documenter de plus en plus richement et précisément les risques (cancérigènes et vasculaires) associés au traitement. Les dernières études ont même réduit l'ampleur des bénéfices démontrés. Il a fallu attendre 2002 en France, pour qu'un usage strictement limité au traitement symptomatique des bouffées de chaleur et de courte durée soit recommandé par les autorités publiques. Cette restriction de l'usage recommandé allait à l'encontre des réactions répétées, depuis le début de l'essor du THS, par les médecins ayant accès aux médias grand public. Dès la divulgation des résultats des études qui soulignaient un risque, ils plaidaient pour le traitement en invoquant deux arguments principaux : 1) la non-pertinence des études : Réalisées hors de France et le plus souvent aux USA, elles concernaient des molécules différentes de celles utilisées en France ; 2) les bénéfices avérés du THS que ces études à la pertinence incertaine ne devaient pas faire oublier.

⁷ La gynécologie médicale se distingue de la chirurgie gynécologique et de l'exercice des gynécologues obstétriciens principalement intéressés par les grossesses.

Notre recherche est issue du constat de ce phénomène récurrent : depuis le milieu des années 1970, à chaque étude épidémiologique mettant en avant le risque de la molécule, des médecins souvent gynécologues médicaux ou endocrinologues prennent la parole en faveur des bénéfices du traitement. Pourtant, la plupart des vertus préventives qu'ils attribuent au traitement ne sont validées par aucune étude épidémiologique solide. Dans un contexte où la mise en balance des bénéfices et des risques est devenue la règle d'or de l'évaluation des traitements, les jugements dominants dans le secteur de la gynécologie médicale française sur le THS ont pendant plusieurs décennies présenté une tendance remarquable. Alors qu'aucune étude épidémiologique disponible ne prouvait les bénéfices attendus à long terme et que les études épidémiologiques mettant en avant des risques avaient une pertinence incertaine pour la France, le bénéfice du doute fut systématiquement accordé en faveur du traitement.

Le rapport qui suit tente de répondre à deux séries de questions :

- 1) Comment, ceux que nous appellerons 'notables de la ménopause', du fait de la prédominance de leur point de vue au sein de l'information médicale, se sont-ils fait dans le détail les avocats de ces traitements ? Avec quels moyens, avec quels soutiens, quel type de raisonnement et s'il est possible avec quelles motivations ?
- 2) Qui sont ces 'notables' qui ont eu accès aux médias ou qui d'une manière ou d'une autre ont eu un rôle dans la diffusion de l'information médicale auprès de leurs collègues gynécologues ou généralistes et qui ont fait prévaloir le bénéfice du doute ? Comment sont-ils devenus 'notables' dans leur milieu professionnel ? Ce milieu est-il organisé et selon quelle histoire ?

Pour répondre à ces questions plusieurs méthodes ont été utilisées et plusieurs types de données ont été recherchés.

Plusieurs documents ont été rassemblés en vue de connaître les positionnements des « notables » lors des désaccords publics, tels que,

- des documents d'archives d'associations et de communication interne des firmes pharmaceutiques,
- les études épidémiologiques, les études économiques, les conférences d'experts et de consensus, les comptes-rendus de journées de travail et les travaux commandités par les ministères.

Afin de détecter les ‘notables français de la ménopause’ ont été entrepris,

- un travail de recueil d’archives d’articles de presse médicales, féminines et grand public,
- 69 entretiens avec des gynécologues médicaux, des endocrinologues, des journalistes et des firmes pharmaceutiques⁸,
- la participation à différents congrès médicaux (Gynécologie pratique 2001, Tarbes 2002, Lyon 2002, EMAS 2003, et Afem 2001 et 2002),
- la consultation des publications et des divers ouvrages des gynécologues « notables de la ménopause » en France.

Pour saisir la façon dont se structure le milieu ont été recueillies,

- des données réglementaires et statistiques sur la profession de gynécologue,
- les statuts des associations qui composent le milieu publiés au journal officiel,
- des informations contenues dans le dictionnaire médical « Vidal » depuis les années 1960, et les principaux sites Internet relatifs aux thérapeutiques (Thériaque (www.theriaque.org) Biam (www.biam2.org) et Afssaps (www.afssaps.sante.fr)).

Le rapport présente dans les deux premières parties les constats initiaux qui ont guidé l’analyse : l’essor du marché des THS de la ménopause en France, puis l’analyse des désaccords publics permettant d’identifier un pattern de l’information. La troisième partie retrace l’histoire des réactions aux études épidémiologiques dont l’accumulation a progressivement restreint la confiance dans les vertus prêtées à ce traitement. Enfin, les deux dernières parties identifient un milieu des notables de la gynécologie, les conditions d’entrée dans ce milieu, et l’histoire de sa structuration.

⁸ Dans le corps du texte, les citations seront restituées de manière anonyme. Nous avons donné un numéro à chaque entretien (en fait nous avons mené 99 entretiens, mais seuls 69 d’entre eux sont pertinents pour la présente analyse). Les citations mentionneront le statut de l’interlocuteur interrogé et le numéro de l’entretien duquel la citation est extraite.

1. L'irrésistible succès du Traitement Hormonal Substitutif (THS) en France.

Le THS a été accrédité par la Food and Drug Administration (FDA) américaine en 1942 sous le nom commercial de « Premarin ». Mais ce n'est qu'après le livre du médecin américain Dr Wilson,⁹ en 1966 que les femmes américaines prennent conscience de la possibilité de contrer les symptômes naturels de la ménopause, principalement les bouffées de chaleur et la sécheresse vaginale. En France en revanche, les premiers produits spécifiquement voués à pallier les désagréments de la ménopause n'arrivent qu'au cours des années 1970, et la catégorie « ménopause » n'apparaît, au sein de la classification du dictionnaire médical le Vidal, qu'à partir des années 1980. Dès lors, la quantité de produits mis sur le marché et le nombre de firmes pharmaceutiques investies dans le secteur ne cessent d'augmenter. Malgré la pénétration croissante de laboratoires étrangers sur le marché français, une spécificité franco-française se dégage du point de vue de la pratique thérapeutique employée : les molécules et leur combinaison employées en France, ne sont pas celles utilisées aux Etats-Unis.

Avant 1981, il est difficile de trouver au sein du Vidal les indications qui concernent des produits susceptibles de soulager les symptômes de la ménopause¹⁰. En effet, jusqu'à cette époque, la rubrique proprement dénommée « ménopause » n'existe pas. Afin de trouver des produits de la ménopause, il faut scruter plusieurs chapitres qui présentent des produits qui s'inscrivent au carrefour de plusieurs disciplines telles que la gynécologie, l'obstétrique, l'endocrinologie ou la médecine générale. Le chapitre qui regroupe le tout s'intitule « Glandes endocrines, hormones » et il faut regarder précisément les chapitres 37 et 39 consécutivement sous-titrés « ovaires, estrogènes, progestatifs, oestroprogestatifs » et « Opothérapies glandulaires diverses. Associations hormonales diverses ». En y consultant les notices des produits de la ménopause, l'aspect non homogène des présentations disponibles jusqu'aux années 1976-1977, retient l'attention. Toutes ne donnent pas la composition du produit, et certaines entourent le produit d'un discours très partisan. Par exemple, la notice du produit

⁹ Wilson R.A, *Feminine forever*, New-York, M.Evans, 1966, 244 p.

¹⁰ L'essentiel des informations contenues dans cette partie provient d'un archivage des notices contenues dans le dictionnaire du Vidal depuis le milieu des années 1960 entrepris à la Bibliothèque Nationale de France. L'information a été complétée au moyen des sites Internet propres à l'information sur la composition des produits : Thériaque (www.theriaque.org) Biam (www.biam2.org) et Afssaps (www.afssaps.sante.fr).

opothérapie à base d'extrait d'ovaire, « Crinex », ne comporte aucune information sur sa composition, mais il aurait toutes les vertus des hormones sans connaître les désagréments qui leur sont souvent associés. A son instar, la majorité des produits répertoriés dans le dictionnaire Vidal ne mentionnent pas les contre-indications.

A partir de 1967, les autorités de santé connaissent un changement introduit par la création de nouveaux dispositifs d'évaluation des médicaments, dont la commission d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Cependant, ce n'est qu'en 1978 avec la création d'une nouvelle structure administrative, la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPHM), que la majorité des AMM des anciens produits est redéfinie par le réexamen des visas qui avaient autorisés leur vente. Concernant les nouveautés thérapeutiques, les laboratoires doivent désormais fournir davantage de documents avant que ne soit autorisée la mise sur le marché de leurs produits. La procédure d'AMM étant de rigueur, les notices des produits s'homogénéisent autour de plusieurs thèmes. L'application, à chaque produit, de ces rubriques descriptives, précède la mise en place de la DPHM puisque pour les produits hormonaux, elle est mise en œuvre dès 1976. Pour la première fois, le contenu précise de manière systématique, en plus des vertus du produit, les « mises en garde », les « précautions d'emploi », les « contre-indications et les « effets indésirables ».

Entre la fin des années 1940 et le début des années 2000, les produits hormonaux de la ménopause mis sur le marché connaissent une évolution progressive qu'illustre le tableau 1.

Tableau (1) : Nombre de traitements hormonaux substitutifs de la ménopause sortis sur le marché et disponibles en France entre 1948 et 2002.

Périodes	Nombre des produits hormonaux de la ménopause <u>mis sur le marché pendant la période</u>	Nombre de produits <u>sortis du marché</u> durant la période	Nombre total de produits <u>disponibles sur le marché</u> durant la période
1948-1968	10	0	10
1968-1974	5	0	15
1975-1981	9	1	23
1982-1988	3	4	22
1989-1995	13	7	28
1996-2002	39	3	64

L'essor des produits mis sur le marché est timide jusqu'à la fin des années 1980, avec toutefois une petite recrudescence de produits disponibles à partir du milieu des années 1970. De la fin des années 1980, au milieu des années 1990, le nombre de produits mis en vente croît. Néanmoins le marché reste stable, car cette croissance est contre-balançée par le nombre de produits simultanément sortis du marché. En effet, mise en place en 1976, la commission de réévaluation des anciens produits hormonaux initie un mouvement de sortie du marché pour certains produits, dont les produits hormonaux. Par exemple, le produit du laboratoire Organon entré sur le marché en 1965, « ovestin », est retiré de la vente en 1977. Plusieurs autres produits seront déclarés inaptes à la vente en raison de leurs effets secondaires, principalement androgéniques, mais ne seront retirés qu'à partir des années 1980. Néanmoins, la croissance du nombre des produits mis sur le marché triple durant la période [1996-2002], par rapport à la période antérieure.

Si les produits de la ménopause connaissent une évolution quantitative entre 1948 et 2002, il s'opère également un saut qualitatif des produits au cours du temps¹¹. L'un des premiers produits administrés aux femmes ménopausées en France en 1948 est commercialisé par le petit laboratoire français, Lipha-Santé, créé à Lyon en 1942¹². Il s'agit du « Synergon », un produit hormonal substitutif disponible sous forme d'injection. Autant dire que ce mode d'administration intramusculaire fait peu d'émules parmi les médecins, et que les patientes candidates à ce type de thérapeutique représentent un public marginal. Il faut attendre 1962 pour voir les premiers comprimés destinés à la prise en charge médicale de la ménopause. Entre ces deux dates, de nombreux traitements sont mis sur le marché, mais ils sont principalement composés de poudre ou extrait d'ovaires ou encore de plantes, thérapeutiques qui ne sont pas produites de manière standardisée¹³. De plus, ils ne sont pas spécifiques au traitement des symptômes de la ménopause, puisqu'ils sont également indiqués en cas de stérilité et de troubles des menstruations.

¹¹ Pour un descriptif plus précis des produits mis sur le marché entre 1948 et 2002, voire l'annexe 2.

¹² Le laboratoire Lipha-Santé a, depuis les années 1990, fusionné avec le groupe allemand Merk, tout comme le petit laboratoire monégasque, Théramex. Ce dernier assure maintenant dans son intégralité le pôle « santé de la femme » au sein du groupe.

¹³ Gynefoline (poudre d'ovaire) du laboratoire Deroze, Gynopausine (poudre d'ovaire) du laboratoire Odilia, Opothérapie Fournier (extrait d'ovaire) du laboratoire Fournier, Crinex (extrait d'ovaire) du laboratoire Crinex, Hémoreme (plantes) du laboratoire Aerocid, Inocrinine (Plantes) du laboratoire Furt, Sérodausse ovarien (sérum actif de genisse), Hemopausine (phytothérapie) du laboratoire Martinet.

Dans les années 1960, trois produits à base d'hormones font leur apparition. A l'œstrogène et au progestatif est ajouté, soit un androgène, soit de la testostérone. Or, ces molécules favorisent la pousse des poils, phénomène redouté par les utilisatrices¹⁴. Ils sont commercialisés par trois laboratoires français, dont Roussel, le premier grand laboratoire français qui s'intéresse aux hormones stéroïdes¹⁵. Les deux autres laboratoires sont Théramex, essentiellement voué aux produits de santé des femmes, et Fournier, pour lequel le secteur de la ménopause représente en revanche un intérêt marginal. A cette époque, il est également courant d'employer les contraceptifs, à base d'Ethinyl Estradiol, afin de calmer des désagréments forts de la ménopause, notamment les bouffées de chaleur. Mais cette administration, dont le dosage est trop important comparé à la substitution nécessaire pour pallier les désagréments de la ménopause, est abandonnée dès l'arrivée de produits plus spécifiquement voués à l'indication 'ménopause'.

En fait, c'est surtout avec la mise sur le marché du produit américain nommé 'Premarin' en 1971, que, pour la première fois, est publiquement évoqué l'intérêt de traiter médicalement les femmes pour leurs symptômes de la ménopause. Le fait qu'il soit disponible en comprimé rend l'utilisation de ce produit facile. En outre, il a l'avantage de comporter peu d'effets secondaires à court terme, comparé à la plupart des produits antérieurs efficaces, puisque sa posologie est plus adaptée à la physiologie des femmes ménopausées. Le laboratoire Auclair, qui le commercialise en France, possède en fait une franchise du laboratoire américain Wyeth qui commercialise la molécule depuis 1942 aux Etats-Unis¹⁶. Dans la catégorie des produits hormonaux substitutifs de la ménopause, le 'Premarin' représente celui qui est le plus étudié au monde. Il a également connu une forte médiatisation aux Etats-Unis par le biais du livre du docteur Wilson parut en 1966¹⁷.

Si l'arrivée du produit américain 'Premarin' en 1971 constitue une avancée considérable, par rapport aux produits précédemment disponibles sur le marché, cette initiative est renforcée par

¹⁴ En 1960 le laboratoire Théramex met sur le marché 'Trioestrine retard Théramex' spécifiquement indiqué pour les femmes ménopausées, à base d'œstrogène, progestérone et testostérone. En 1962, Fournier lance également le produit spécifique aux symptômes de la ménopause, 'Trioestrine Vitamine' (à base d'œstrogène, progestérone et testostérone plus vitamines A et E). 'Trioestrine Roussel' (œstrogène, progestérone et androgène) est lancé la même année, mais il n'est pas spécifiquement requis pour les symptômes de la ménopause.

¹⁵ Dans les années 1990 néanmoins, le laboratoire Roussel a revendu tout son pipe-line développé dans le champ des hormones stéroïdes au laboratoire Aventis, intéressé par la santé des femmes.

¹⁶ Le laboratoire Wyeth reprend possession, au cours des années 1980, de la franchise cédée jusque là à Auclair.

¹⁷ Wilson R.A., Feminine forever, New-York, M.Evans 1966, 244 p.

une nouveauté thérapeutique découverte par le laboratoire français, Besins-Iscovesco. Laboratoire familial, Besins-Iscovesco commence son activité de recherche et de développement dans les années 1960 et s'intéresse exclusivement au domaine de la ménopause. Depuis lors, il fait figure de leader dans ce secteur en France. Son produit administré par la peau au moyen d'un gel, l' 'Oestrogel', est initialement conceptualisé par les Professeurs Felix Jayle et Pierre Mauvais-Jarvis. Il sera par la suite étudié par l'équipe des endocrinologues de l'hôpital Necker dirigée par le professeur Mauvais-Jarvis. A sa sortie en 1975, il fait directement concurrence au produit américain, le 'Prémairin', produit composé d' 'hormones de synthèse'¹⁸ et administré sous forme de comprimé.

Alors que les grandes firmes pharmaceutiques demeuraient hésitantes à s'investir dans les produits de la ménopause en raison de peurs féminines persistantes à l'égard des hormones, la mise en concurrence des produits 'Premarin' et 'Oestrogel' ouvre le marché. Le nombre de produits de la ménopause disponibles sur le marché entre le milieu des années 1970 et le milieu des années 1980 double par rapport à la période précédente. Ainsi, le laboratoire hollandais, Organon, intéressé depuis le début du 20^e siècle par les hormones stéroïdes, met sur le marché français deux comprimés d'estriol en 1977. De même, l'important laboratoire Schering, principalement investi en hépatologie et en dermatologie, met sur le marché un comprimé en 1980.

La véritable révolution, qui a finalement lancé le secteur de la ménopause en France, est issue de la mise sur le marché du dispositif transdermique¹⁹ par timbre du laboratoire suisse, Ciba-Geigy, en 1988²⁰. Alors que quelques laboratoires se partageaient jusque là le petit marché de la ménopause en France, après la commercialisation du timbre - à grand renfort de supports publicitaires -, de nombreux laboratoires se sont investis. La configuration du marché qui reste stable jusqu'au milieu des années 1990 change alors véritablement de visage, puisque le nombre de produits disponibles sur le marché a plus que doublé par rapport à la décennie précédente. Dès lors, chaque année un nouveau produit est mis en vente, tentant d'expliquer sa plus-value par rapport aux produits antérieurs. Pour ce faire, les laboratoires mettent sur le

¹⁸ En effet, aux Etats-Unis le produit monopolistique dans le soulagement des symptômes de la ménopause consiste en une administration d'œstrogènes conjugués équins ajoutés à la progestérone nommée Médroxi-Progestérone Acetate (MPA).

¹⁹ Une voie transdermique implique le passage du principe actif par la peau au moyen d'un gel ou d'un timbre.

²⁰ Le laboratoire Ciba-Geigy appartient désormais au groupe Novartis pharma S.A. qui intègre également les laboratoires Solymès et Cassenne.

marché des produits qui apparaissent nouveaux du point de vue de la nature des molécules et/ou de la forme galénique²¹ choisie.

Avant l'arrivée du 'Premarin' du laboratoire américain Wyeth, on observe une prédominance des laboratoires français investis dans le marché de la ménopause, comme l'illustre le tableau 2 ci-dessous présenté.

Tableau (2) : Laboratoires français et étrangers investis dans le marché de la ménopause en France entre 1948 et 2002.

<u>Périodes</u>	Laboratoires <u>français</u> ayant mis sur le marché des traitements hormonaux de la ménopause en France	Laboratoires <u>étrangers</u> ayant mis sur le marché des traitements hormonaux de la ménopause en France	<u>Total</u> des laboratoires ayant mis sur le marché des traitements hormonaux de la ménopause en France
1948-1968	6	1	7
1968-1974	7	2	9
1975-1981	11	3	14
1982-1988	11	6	17
1989-1995	8	10	18
1996-2002	8	15	23

De manière générale, en comparaison des années 50-60, les laboratoires sont deux fois plus nombreux à s'investir dans le marché des produits hormonaux de la ménopause à partir du milieu des années 1970, avec une prédominance nette des laboratoires français. A partir des années 1980, les laboratoires étrangers s'investissent davantage dans ce secteur. Et finalement, à partir des années 1990, les laboratoires étrangers inversent la tendance, jusque là observable, d'une prégnance des laboratoires français. Les laboratoires familiaux français qui disparaissent de ce secteur, soit parce qu'ils n'existent plus, soit parce qu'ils ont été fusionnés à des laboratoires étrangers, soit parce qu'ils ne s'intéressent plus aux traitements hormonaux de la ménopause (Bruneau, Crinex, Auclair, Jouveinal, Lucien, Roussel...), sont partiellement remplacés par de nouveaux laboratoires français qui s'investissent à leur tour dans ce secteur

²¹ La forme galénique est la forme sous laquelle le produit est disponible. Cela comprend le mode d'administration par timbre, comprimé, gel, injection, etc...

(Fournier, Servier...). Mais ce sont majoritairement les laboratoires étrangers qui pénètrent alors le marché français (Janssen-Cilag, Novo-Nordisk, Schering, Wyeth...).

La prise en charge thérapeutique française s'éloigne sensiblement de ce qui se fait dans les autres pays, et notamment aux Etats-Unis. Ce phénomène peut s'expliquer par l'essor particulier de la partie médicale de la gynécologie en France, qui se développe dès le milieu des années 1950. Spécialité à part entière, elle a certainement permis de donner naissance à une multiplicité de produits aux voies thérapeutiques différentes, mises sur le marché dès les années 1970. Cette diversité dénote par exemple avec le cas américain où le 'Premarin' fait figure de traitement quasi-monopolistique. Alors que les médecins américains emploient largement ce produit constitué d'hormones 'de synthèse' disponibles en comprimé, à partir du milieu des années 1970, certains gynécologues français préconisent déjà l'utilisation d'hormones dites 'naturelles', considérées comme étant physiologiquement plus acceptables pour les femmes. Puis, concernant le mode d'administration sous forme de comprimé ou par la peau, certains experts, dont le professeur Mauvais-Jarvis, émettent l'hypothèse selon laquelle les comprimés comportent un risque lié au passage de la barrière hépatique. La pratique thérapeutique basée sur l'utilisation de petits dosages d'hormones dites 'naturelles', principalement administrés par voie transdermique, emporte l'adhésion initiale des gynécologues et des endocrinologues français pour qui cette pratique maximise l'innocuité du traitement. Ces préférences influencent largement l'évolution du marché français en terme de voies d'administration disponibles entre 1948 et 2002, comme le montre le tableau 3 ci-dessous.

Tableau (3) : Produits disponibles en France entre 1948 et 2002 selon leurs voies d'administration

Produits Périodes	Voies locales	Comprimés	Voies transdermiques				Total
			Injections	Gel	Timbre	Nasal	
1948-1974	3	4	4				11
			4	0	0	0	
1975-1987	3	12	7				22
			6	1	0	0	
1988-1994	4	12	9				25
			4	3	2	0	
1995-2002	4	27	31				62
			3	5	22	1	

D'une part, depuis le milieu des années 1970 le marché français de la ménopause se diversifie du point de vue des formes d'administration du traitement hormonal (comprimé, injection, gel, timbre, voie nasale, voie locale...). L'accroissement de cette diversité est particulièrement important à partir de la fin des années 1980. D'autre part, le nombre de produits administrés par la voie transdermique (injection, gel, timbre, voie nasale) - dont la diversification est initiée par la mise sur le marché du gel au milieu des années 1970 -, augmente de manière exponentielle au cours du milieu des années 1990. Dès lors, les produits transdermiques représentent plus de 50% du marché des traitements hormonaux disponibles sur le marché.

L'histoire des hormones palliant les symptômes de la ménopause mène au constat d'un marché prenant son essor principal avec l'émergence de trois innovations. D'abord l'arrivée en 1971 du comprimé américain d'estrogènes conjugués équin, le 'Premarin'. Aux Etats-Unis, ce produit est resté jusque récemment le plus vendu et le plus étudié. Ensuite, lorsque le gel des laboratoires Besins-Iscovesco, 'oestrogel', arrive sur le marché en 1975, les médecins français affirment leur différence dans la composition et la forme du produit utilisé par rapport aux médecins américains. Il est composé d'un taux relativement bas d'hormones dites 'naturelles', et administré par une voie décrétée physiologiquement plus acceptable par l'Ecole du professeur Pierre Mauvais-Jarvis. Enfin, outre que l'arrivée du timbre des laboratoires Ciba-Geigy abonde dans le sens d'une particularité franco-française d'une préférence pour les voies transdermiques et les hormones dites 'naturelles' en 1986, elle contribue aussi à généraliser l'utilisation du traitement hormonal chez les femmes ménopausées.

Avec l'évolution nette du nombre de laboratoires concernés et du nombre de produits mis sur le marché à partir du milieu des années 1970, l'information médicale se développe. De plus, au début des années 1980, la catégorie 'ménopause' est reconnue par son inscription dans le Vidal. Du coup, au tournant des années 1980, Le champ des traitements hormonaux de la ménopause devient, pour un certain nombre de gynécologues, un domaine nouveau et attractif en raison de la population potentiellement touchée par les symptômes de la ménopause. Le secteur connaît néanmoins des désaccords publics, au sujet des risques potentiels de l'utilisation médicale des hormones, qui pénètrent la sphère publique par le biais des médias.

2. Les patterns de l'information sur les risques liés aux traitements hormonaux.

L'histoire du Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause en France montre un contraste entre le succès de la thérapeutique et la remise en question récurrente de son innocuité. En effet, depuis les années 1970 le nombre de produits et de laboratoires investis dans la production du THS a connu une forte croissance associée à une différenciation de ces produits. Pourtant, les hormones destinées au traitement de la ménopause au même titre que celles utilisées pour la contraception orale ont fait l'objet, de manière récurrente, d'alertes relatives aux risques qu'elles feraient courir à leurs consommatrices. Qu'il s'agisse de l'augmentation des chances de développer un cancer ou de risque cardiovasculaire, ces hormones et leur éventuel danger ont fait l'objet de désaccords et de polémiques. Il se trouve que pour la contraception comme pour le THS, ces polémiques empruntent presque toujours la même forme : le point de départ est la diffusion dans la presse généraliste des résultats d'une étude - souvent anglo-saxonne et de nature épidémiologique -, qui met l'accent sur des résultats négatifs de la thérapeutique ; les gynécologues médicaux français ayant accès aux médias grand public ou professionnels minimisent les risques mis en évidence.

2.1. De la contraception orale au THS.

Depuis la période de la fin des années 1960 et le début des années 1970 en France, le marché des traitements hormonaux prend une place thérapeutique importante. Le contexte de son émergence est initialement marqué par un phénomène de libéralisation des femmes et par les nombreux débats sur la contraception. Les traitements hormonaux de la ménopause prennent principalement leur essor au moment d'une stabilisation du marché des contraceptifs oraux, entre le milieu des années 1970 et le milieu des années 1980. Précédant le succès des traitements hormonaux de la ménopause, les débats relatifs aux contraceptifs oraux influencent la réflexion et nourrissent les questionnements qui se posent ensuite pour les traitements hormonaux de la ménopause. Ces réflexions sont notamment utiles à l'amélioration des produits utilisés. Le saut qualitatif opéré entre les deux catégories de produits est un des éléments de justification des gynécologues en faveur des traitements hormonaux de la ménopause.

Les traitements hormonaux de la ménopause découlent de problématiques scientifiques relativement semblables à celles qui entourent les contraceptifs oraux, notamment parce que les deux produits sont composés des mêmes hormones (oestrogènes et progestatifs). Ainsi, les débats scientifiques et idéologiques, formulés par les médecins autour de la contraception orale, constituent une base de réflexion pour les acteurs du développement des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. Légèrement en avance sur les contraceptifs oraux du point de vue du mode d'administration, les traitements de la ménopause ont également la possibilité d'être prescrits de façon à être mieux tolérés par les femmes ménopausées, plus fragiles physiologiquement que les femmes en âge de procréer. Dans un numéro de la revue *Elle* daté de 1978²², le gynécologue médical, docteur Rozenbaum, pointe la désaffection des femmes à l'égard des hormones contraceptives de synthèse. Pour lui, le processus de fabrication des hormones dites « naturelles » insufflerait un nouveau souffle dans le champ de la contraception. Mais le processus de micronisation, qui permet la production de molécules hormonales proches des hormones naturelles, n'est pas commercialement intéressant pour les firmes, même si cette administration minimiserait le risque cardio-vasculaire pointé en 1978 par les études anglo-saxonnes au sujet de la contraception.

« Pour les oestrogènes naturels micronisés, le prix de revient est infime. Aussi l'industrie pharmaceutique semble-t-elle peu désireuse d'entreprendre des expérimentations comportant des dosages hormonaux et des bilans métaboliques coûteux pour obtenir finalement un prix de vente du produit qu'elle jugera dérisoire. »

(Henri Rozenbaum. *Elle*, 30 octobre 1978)

Le docteur Rozenbaum met en avant un processus qui est effectivement utilisé pour les produits de la ménopause, produits dont il s'instituera le promoteur avec la création de l'Association Française pour l'Etude de la Ménopause (AFEM), en 1979. Pourtant, si les firmes pharmaceutiques n'ont pu faire bénéficier la contraception orale des découvertes sur les hormones dites « naturelles », c'est principalement en raison d'une impossibilité technique. Les contraceptifs oraux ne peuvent être produits à base d'oestrogènes naturels micronisés, dans la mesure où le dosage requis pour être inhibiteur de l'ovulation est plus important que la substitution permettant de soulager les symptômes de la ménopause.

²² *Elle*, 30 octobre 1978

« Alors pourquoi ce qu'on a obtenu pour le THS ne l'a pas été pour la contraception orale ? La première réponse, c'est que pour la ménopause, il suffit d'être substitutif. Donc il n'est nécessaire que de petites doses. C'est pourquoi la possibilité est offerte de passer par la peau : la dose nécessaire est infime, on n'a pas besoin d'être anti-gonadotrope, c'est à dire de freiner l'hypophyse. Pour la contraception, les moyens les plus utilisés sont les pilules antigonadotropes à une certaine dose, et plutôt des hormones de synthèse, Ethinyl Estradiol pour l'œstrogène, et Norstéroïdes pour les progestatifs. »

(Endocrinologue, 13)²³

Outre les réflexions ayant eu cours au sujet des procédés de micronisation des hormones, la voie d'administration a aussi fait l'objet d'un débat au cours des années 1970. Dans ce registre, la contraception a bénéficié plus tardivement que le traitement hormonal de la ménopause des voies transdermiques. En effet, un gel contenant les hormones substitutives de la ménopause est disponible sur le marché dès 1975. Cette voie d'administration ne sera pas offerte aux contraceptifs hormonaux avant le milieu des années 1980, avec l'administration par injection. Puis, c'est surtout à la fin des années 1980, début des années 1990, que les implants, le stérilet au Lévonorgestrel et les autres voies alternatives des contraceptifs hormonaux apparaissent. Ce sont les premiers résultats sur le risque cardio-vasculaire des comprimés contraceptifs oraux en 1978 qui renforcent les réflexions initiales d'endocrinologues français autour des voies d'administration. En effet, le passage du comprimé par le foie augmente le risque cardio-vasculaire, ce qu'évitent les voies d'administration par la peau.

Parallèlement au transfert des savoirs endocrinologiques, s'opère un transfert vers le domaine de la ménopause des personnes autrefois intéressées par la contraception orale. La patiente qui avait pris l'habitude d'une consultation gynécologique dans le cadre de l'administration de la contraception prend de l'âge. Elle arrive à présent au sein de la consultation avec des demandes motivées par des symptômes consécutifs aux bouleversements hormonaux dont elle est parfois victime aux alentours de la période ménopausique. Si elle utilise encore la pilule au-delà de 40 ans, elle se trouve être dans la catégorie des femmes à risques cardio-vasculaires. Même si les oestrogènes contenus dans les contraceptifs aident à passer le cap de la ménopause, sans souffrir des bouffées de chaleur relativement fréquentes à cet âge de la vie, une alternative hormonale est souhaitable pour minimiser l'importance du risque cardio-vasculaire. Moins dosé que la contraception orale, le traitement substitutif permet également une meilleure tolérance des femmes au produit. Les questionnements évoluent donc au rythme des demandes des patientes. La mobilisation

²³ Nous veillons à préserver dans la mesure du possible l'anonymat des personnes interviewées. Les entretiens ont été numérotés de manière arbitraire. Nous précisons par ailleurs l'identité professionnelle de l'interviewé.

récente du grand public, en faveur de la restitution d'un diplôme spécifique de gynécologue médical, atteste de la confiance accordée aux gynécologues médicaux (souvent médicales²⁴) par leurs patientes. Il traduit également l'idée d'un confort de vie apporté par les gynécologues médicaux aux femmes, eux qui les suivent depuis l'âge de leur maturité sexuelle, jusqu'à la fin de leur période de fertilité, chaque étape s'accompagnant parfois de dérèglements hormonaux gênants.

Dans le passage d'un intérêt des médecins pour la contraception orale dans les années 1960 à un intérêt pour le traitement hormonal de la ménopause au cours des années 1970, le transfert des savoirs scientifiques comme celui de certains médecins médiatiques est remarquable. Ces médecins qui apparaissent au moment des débats autour de la contraception se font les porte-parole des revendications de femmes en quête de bien-être. Lorsqu'ils s'intéressent, par la suite, aux traitements hormonaux de la ménopause ils s'impliquent dans la recherche de produits ayant un maximum de tolérance et d'innocuité. C'est dans ce cadre que certains d'entre eux œuvrent en faveur de la voie transdermique et que d'autres revendiquent l'utilisation de produits spécifiquement voués à la prise en charge de la ménopause, beaucoup moins dosés que les contraceptifs jusque là couramment utilisés. Si bien que lorsque le traitement hormonal de la ménopause est parfois suspecté d'engendrer des risques autrefois attribués aux contraceptifs oraux (cancérogènes, cardio-vasculaires), ils réagissent généralement en s'opposant aux critiques, convaincus de l'innocuité du traitement. A cet égard, un grand nombre des éléments qui composaient autrefois les désaccords publics au sujet de la contraception orale se retrouve lors des désaccords publics relatifs aux traitements hormonaux de la ménopause. Si bien que prendre en compte les désaccords publics au sujet de la contraception permet de dégager un pattern d'information médicale communément observable dans l'un et l'autre des domaines de la gynécologie médicale.

2.2. Les patterns de l'information sur le « risque hormonal ».

Le succès des traitements hormonaux de la ménopause est d'autant plus remarquable que l'utilisation médicale des hormones fait depuis longtemps l'objet de désaccords publics importants. Les firmes pharmaceutiques ont mis sur le marché des produits hormonaux de la ménopause plus adaptés physiologiquement que ne l'étaient les premières pilules sur-dosées.

²⁴ En effet, les gynécologues médicaux français sont à 80% des femmes.

Néanmoins, les hormones endossent, dès les années 1930, la réputation d'être cancérogènes²⁵. Si bien que chaque article de presse qui aborde la question des risques potentiels des hormones fait périodiquement émerger le souvenir collectif de telles expériences et les peurs latentes qui les accompagnent.

Nous allons maintenant présenter une partie des résultats de notre enquête sur les désaccords publics relatifs aux risques induits par les hormones utilisées pour la contraception orale et pour le THS. Trois remarques préalables éclairciront notre démarche.

Nous avons choisi d'étudier les désaccords relatifs aux deux types de traitement pour une raison qui ressort des pages précédentes : il y a une continuité d'une partie des acteurs, d'une partie des questions soulevées entre l'histoire des débats suscités par la contraception orale et celle des débats relatifs au THS.

Pour autant, nous n'avons pas utilisé la même méthode d'investigation pour les deux traitements. Les débats liés à la contraception sont plus anciens, aussi n'ont-ils été abordés que par des dossiers de presse, alors que les débats sur le THS ont fait l'objet d'une investigation plus qualitative (avec interviews des protagonistes et examen de la littérature scientifique) que quantitative et seront examinés plus en détail dans la deuxième partie de ce rapport.

Dernière remarque : comment définir, c'est à dire se donner les moyens de reconnaître, un débat ou une controverse ? Le point de départ de l'investigation consiste en une analyse des périodes de désaccords rendus publics par le biais de la presse depuis 30 à 40 ans, afin d'identifier les acteurs et la dynamique de ces désaccords. Il nous a fallu ensuite trier tous ces événements. Nous avons adopté le principe de sélection suivant : retenir les désaccords qui ont été relayés simultanément par au moins deux organismes de presse différents. Ce principe permettait de tenir compte du fait que ces sujets ont rarement fait l'objet d'importantes controverses où les prises de position font la une des journaux et suscitent une succession d'articles pendant plusieurs jours : c'est d'ailleurs pour souligner ce fait que nous parlerons désormais de 'désaccords publics' plutôt que de controverse. Ce principe nous a en revanche permis de rejeter les articles sporadiques et isolés sur les risques soupçonnés être induits par les hormones.

²⁵ A cause des premières expérimentations chez des souris auxquelles le Pr Lacassagne injectait des doses massives d'extrait d'ovaires et qui contractaient alors de sérieuses tumeurs mammaires.

La liste ci-dessous présente les thèmes qui ont fait l'objet d'un désaccord au sein de la presse grand public.

Les désaccords publics relatifs aux hormones sexuelles de la contraception et de la ménopause depuis les années 1960

Octobre 1966 : Risque dermatologique et absence de preuve concernant l'innocuité cancérigène (utérus, sein) de la pilule

Décembre 1969-1970 : Risque cancérigène et effet thromboembolique délétère de la pilule

Juillet 1974 : Risque de tumeur hypophysaire de la pilule

1975 : Risque endométrial du THS

1975/1976 - Novembre 1978 : Risque cardio-vasculaire de la pilule

Février 1982 : Manque d'études entreprises sur la pilule

1985-1988 : Paternité de la voie transdermique du THS

1995 : Risque de cancer du sein du THS

1997 : Risque de cancer du sein du THS

1998 : Risque cardiovasculaire du THS

Janvier-Février 2000 : Risque de cancer du sein du THS

Juillet 2002 : Risque cardio-vasculaire, risque de thrombose et risque de cancer du sein du THS

Mai 2003 : Risque de démence du THS

On voit qu'à une exception près les désaccords relatifs au THS suivent chronologiquement ceux relatifs à la contraception orale. Par ailleurs, on observe une certaine diversité dans les thèmes des désaccords liés à la contraception, alors que les sujets de polémiques sont plus homogènes pour le THS. Enfin, il apparaîtra un peu plus loin que THS et contraception ont suscité des polémiques dans des contextes idéologiques et intellectuels très différents. Mais, dans les pages qui suivent, nous allons mettre l'accent sur le constat le plus important, commun aux différents désaccords : l'émergence d'un pattern particulier de l'information médicale. Il a la forme suivante : 1) les résultats d'une étude mettent en avant les risques associés à la consommation des hormones ; 2) la presse française généraliste et quotidienne fait écho de ces résultats : ce faisant elle déclenche le 'désaccord public' ; 3) une poignée de médecins gynécologues médicaux ou endocrinologues contestent publiquement, via différents supports de presse, la pertinence des résultats de l'étude et réaffirment les vertus des traitements hormonaux.

Nous allons examiner ce schéma de manière plus systématique dans le cas de la contraception orale et de manière plus rapide pour le THS dans la mesure où ce dernier fait l'objet exclusif des autres parties du rapport.

2.2.1. Le pattern des désaccords publics relatifs à la contraception.

Pour la contraception orale, l'analyse porte donc sur des désaccords publics ayant cours depuis les années 1960 et elle a exigé le repérage des différentes catégories de presses qui les ont rendus publics : presses féminines, quotidiennes nationales, hebdomadaires et mensuelles. Le corpus sur lequel se base la présente réflexion se compose tout d'abord des archives de trois des revues féminines les plus lues, choisies selon un indicateur de diffusion²⁶. Les articles des revues *Elle*, *Marie-Claire*, *Marie-France*, écrits entre 1967 et 2000 à propos de la contraception et du traitement de la ménopause ont été recensés. Ensuite, les articles rédigés dans les journaux quotidiens nationaux, hebdomadaires et mensuels, ont été répertoriés sur la base de dossier de presse entrepris par le service de presse de l'Institut d'Etudes Politiques²⁷.

Les différentes sources d'informations consultées font ressortir l'évolution des connaissances, les principaux désaccords publics, ainsi que les acteurs importants et les arguments déployés.

Il faut d'abord noter que les désaccords publics relatifs à la contraception orale sont peu dissociables des contextes idéologiques et politiques dans lesquels ils se sont déroulés. Durant les premières années de mise sur le marché de la contraception orale en France, deux désaccords publics se déroulent successivement en 1967 et en 1974 dans un contexte où se votent les lois de légalisation des contraceptifs, puis les décrets d'application concernant la liberté de communiquer et d'utiliser librement la contraception. En 1967, les contraceptifs oraux ne sont plus vraiment innovants puisque, au moins sept produits de cette catégorie thérapeutique sont déjà disponibles sur le marché depuis 1962. Mais, avant le vote des lois en cours, ils sont commercialisés au motif de réguler les désordres gynécologiques²⁸.

²⁶ « L'annuaire de la presse, de la publicité et de la communication » annuellement publié donne notamment des informations concernant le nombre de publications vendues annuellement par chaque journaux et revues.

²⁷ Service de Presse de l'IEP – 27, rue Saint-Guillaume 75 007 Paris

²⁸ Les laboratoires précurseurs de la contraception orale en France sont notamment Byla, Roussel, Endopancrine, Sepps et Cassenne.

« A l'époque le labo s'appelait le groupe Clin-Comar-Byla et il regroupait deux laboratoires qui ont ensuite pris leur autonomie et qui faisaient les pilules, il s'agit de Searle et de Wyeth. Clin-Comar Byla était une entreprise familiale. C'était la famille Comar qui dirigeait le groupe et qui dès l'époque voulait gagner de l'argent sur un produit, mais ce produit ne devait pas s'appeler la "pilule". Cela coïncidait tout à fait avec le climat de l'époque. Et c'est ainsi que les premières AMM²⁹ n'ont pas été données pour l'effet contraceptif mais au motif de régularisation des règles et pour les règles douloureuses. Et cela convenait tout à fait à la famille Comar. D'ailleurs, le directeur de Searle disait à l'époque "Vous fermez les yeux et vous leur remplissez les poches, et les Comar seront satisfaits !" Mais c'était tout de même une grande hypocrisie de ne pas nommer le produit "pilule". »

(Gynécologue médical, 33)

Le fait d'autoriser en 1967 la mention des propriétés « inhibitrices de l'ovulation » de la contraception orale engendre une réaction de ses adversaires. Peu avant la date de promulgation de la loi, dite 'Loi Neuwirth' du nom du député qui l'a initiée et qui l'a faite voter avec succès le 28 décembre 1967, les adversaires de la contraception orale mettent l'accent sur ses risques potentiels. De même durant la période qui précède les décrets d'application de la loi le 4 décembre 1974, le désaccord émerge. Dans ce contexte politique idéologiquement fort, les adversaires qui soulignent les risques potentiels des hormones, sont rapidement suspectés de ne faire reposer leur accusation sur aucune base scientifiquement solide. Au lieu de considérer sérieusement ces arguments, les défenseurs de la contraception pensent qu'il s'agit d'une stratégie discursive politique et idéologique visant l'échec des lois en cours de négociation.

Dans ce climat politique, le débat manichéen tourne autour d'un désaccord entre les partisans de la contraception hormonale qualifiés de « modernistes » et les personnes qualifiées de « réactionnaires » lorsqu'elles évoquent les effets potentiellement délétères des hormones. La rhétorique des valeurs morales l'emporte sur la problématique médicale relative aux risques des molécules soulignées par l'initiateur du désaccord. Parallèlement, le recul temporel manque pour estimer de manière scientifique le nombre de victimes potentielles dû au surdosage des premières pilules. En plus, la France n'a pas la tradition épidémiologique qui existe dans les pays anglo-saxons - d'où proviennent d'ailleurs la majorité des études de population sur les effets favorables et délétères des hormones. On comprend dès lors que des risques dermatologiques aient pu être évoqués en octobre 1966 sans aucun fondement scientifique, ou bien sur de petites études qui n'ont pas de pertinence statistique. De même en juillet 1974, les désaccords publics autour de la question des risques tératogène et hypophysaire ne font pas l'objet d'une réelle réflexion sur la base d'argumentations scientifiques et ne sont d'ailleurs pas débattus par les acteurs médicaux.

²⁹ A l'époque l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) n'existait pas. L'interviewé a donc sans doute voulu parler de l'équivalent de l'époque : le visa, c'est à dire, l'autorisation de vente du produit.

La question médicale des risques liés à l'usage des contraceptifs resurgit alors que le marché de la contraception est bien stabilisé en 1978, puis en 1982. Dans un contexte politique apaisé, l'usage des contraceptifs évolue vers une consommation moins ponctuelle et plus généralisée, et le désaccord émerge au sujet du manque d'études épidémiologiques prouvant l'innocuité d'une utilisation massive et prolongée de la 'pilule' en France. Outre-atlantique, la situation est différente puisque les études épidémiologiques anglo-saxonnes lancées sur un nombre déjà important d'utilisatrices de contraceptifs et de produits hormonaux de la ménopause parviennent à leurs premiers résultats dès le milieu des années 1970³⁰. Dès lors, les désaccords sur les risques liés à l'utilisation des hormones se fondent sur des résultats scientifiques discutés de manière approfondie dans la sphère de la gynécologie médicale alors bien instituée en France. Le noyau du désaccord se cristallise autour d'une rhétorique médicale et scientifique dans laquelle les arguments relatifs aux mœurs, aux pratiques humaines et aux convictions féministes sont relégués au second plan.

Le contexte idéologique des désaccords relatifs à la contraception orale étant rappelé, revenons au schéma de déroulement de ces désaccords. Indépendamment de leur contexte, la plupart des désaccords publics ont pour origine des articles évoquant des résultats d'études qui remettent en cause l'utilisation du traitement hormonal. Dans le déroulement du désaccord, les différentes catégories de presse ont des rôles contrastés. D'un côté, la presse quotidienne généraliste, *Le Monde*, *Le Figaro*, ou *Le Parisien Libéré*, relaie l'information sur les risques mis en évidence par une étude³¹ : il donne en quelque sorte l'alerte. De l'autre côté et à l'inverse, la presse hebdomadaire, telle *l'Express* ou *Le Nouvel Observateur*, et les magazines féminins dédramatisent en soulignant les limites ou la non-pertinence de l'étude, en mentionnant d'autres informations ou en évoquant les motifs idéologiques de l'alerte. Le caractère systématique de répartition des rôles apparaît clairement à la lecture du tableau 4 de la page suivante qui, pour les cinq désaccords publics qui nous intéressent, résume les argumentations déployées par chacune des catégories de presse.

³⁰ Aux Etats-Unis, les produits contraceptifs oraux sont disponibles depuis 1961 et le traitement hormonal de la ménopause depuis 1942.

³¹ La presse quotidienne nationale ouvre le débat grâce aux 'Press Release', envoyées 'en ligne' par les principales revues scientifiques. Les 'Press Release' sont les publications remises aux organismes de presse avant le tirage de la revue, et mises sous embargo. Elles permettent aux journalistes d'avoir le temps d'écrire un article.

Tableau (4) : Argumentation autour de quelques désaccords publics en relation avec les risques supposés être révélés ou produits par les contraceptifs oraux.

Dates	Thèmes	Articles	Argumentation
1966	Risques dermatologiques de la contraception orale	<i>Le Monde</i>	Une étude française montre que les contraceptifs oraux ont des effets dermatologiques désastreux.
		<i>Marie-Claire Elle</i>	A ce jour les études sérieuses sur les contraceptifs oraux n'ont montré aucun effet néfaste.
		<i>L'express, Le Nouvel Observateur, France Forum</i>	L'étude française montre des résultats biaisés par un effet de sélection des patientes issues du service de dermatologie, ayant donc déjà des problèmes d'ordre dermatologiques. Les études étrangères sont plutôt rassurantes.
1969-70	Risques thromboembolique et cancérigène de la contraception orale	<i>Le Monde Le Figaro Le Monde</i>	Des études montrent que les contraceptifs oraux les plus fortement dosés et ceux à base du progestatif nommé acétate de chlormadinone doivent être retirés du marché.
		<i>Elle Elle Marie-France</i>	Le risque de cancer du sein identifié par administration d'acétate de chlormadinone est dû à un effet de sélection des sujets expérimentés spontanément exposés à ce risque. Quant au risque cardiovasculaire, il est moins grave chez les utilisatrices de contraceptifs que chez les femmes enceintes. La pratique clinique permet d'identifier les femmes à risque thromboembolique.
		<i>Le Nouvel observateur</i>	Les résultats de l'étude sur le cancer sont dus à un biais de sélection. Le désaccord autour du dosage n'est pas fondé scientifiquement mais traduit une bataille commerciale des firmes.
1974	Risque de tumeur hypophysaire de la contraception orale	<i>Le Parisien Libéré Le Monde</i>	La contraception orale induit un potentiel risque de cancer de l'hypophyse. <i>Le Monde</i> dément l'effectivité de ce risque.
		<i>Marie-Claire</i>	Le désaccord cache des positions idéologiques.
		<i>L'express</i>	Le désaccord traduit davantage une campagne terroriste sans fondement scientifique.
1978	Risque cardiovasculaire de la contraception orale	<i>Le Monde</i>	Les études épidémiologiques anglo-saxonnes sont sérieusement discutées par les gynécologues au sujet du risque cardio-vasculaire. Des études françaises sont nécessaires car la population a des caractéristiques alimentaires et génétiques différentes.
		<i>Marie Claire</i>	Les contre-indications sont mieux connues ce qui permet un traitement 'sur mesure' des femmes (notamment grâce à l'arrivée des mini et micro-pilules).
1982	Manque d'étude sur l'administration longue des contraceptifs oraux	<i>Elle Elle Elle Marie-Claire Marie-France</i>	La contraception orale n'aurait pas subi les études requises pour une totale certitude sur l'innocuité du traitement / Un médicament n'est jamais totalement inoffensif, mais la contraception orale est certainement le produit le plus étudié au monde et dans l'histoire des médicaments.

Ce ne sont donc pas les mêmes types de journaux ou de magazines qui, d'une part, informent et alertent sur les risques mis en évidence par des études et qui, d'autre part, relativisent la pertinence de ces informations.

Par ailleurs, ce ne sont pas non plus les mêmes types de médecins qui, intervenant dans la presse, soulignent les risques ou à l'inverse mettent en cause la pertinence des études. Ceux qui relaient les inquiétudes que de nouveaux résultats scientifiques soulèvent sont plus généralement des spécialistes non directement concernés par la gynécologie ou alors des gynécologues obstétriciens. A l'inverse, ceux qui cherchent à rassurer sont à une écrasante majorité des médecins gynécologues. Le tableau 5 montre clairement que les spécialités médicales ne sont pas distribuées également entre les protagonistes qui soulignent les risques et ceux qui rassurent³².

Tableau (5) : Statut des intervenants et nature du message dans les diverses catégories de presse au sujet de la contraception.

Dates et nature du désaccord	Catégories de journaux	Incertitudes scientifiques et effets délétères	Minimisation du risque mis en avant par les protagonistes
Octobre 1966 : Risque dermatologique et absence de preuve concernant l'innocuité cancérigène	Féminins		.Gynécologue médical .Président d'une commission ministérielle .Gynécologue obstétricien et endocrinologue
	Quotidiens	.Professeur dermatologue .Professeur cancérologue .Professeur cancérologue	.Gynécologue médical .Gynécologue médical .Gynécologue médical
	Hebdomadaires et mensuels		.Journaliste-écrivain féministe .Dermatologue .Gynécologue médicale .Dermatologue
Décembre 1969-1970 : Risque cancérigène et effet thromboembolique délétère	Féminins	.Professeur Gynécologie obstétrique .Professeur, endocrinologie	.Professeur endocrinologie et métabolisme
	Quotidiens	.Professeur	.Gynécologue médical .Gynécologue et endocrinologue
	Hebdomadaires et mensuels		.Professeur .Gynécologue médical
Juillet 1974 : Risque de tumeur hypophysaire.	Féminins		

³² Pour une restitution plus détaillée et nominative, voir l'annexe 3.

	Quotidiens	.Professeur gynécologie obstétrique	.Médecin généraliste .Gynécologue médical .Gynécologue médical et endocrinologue .Médecin et Sénateur
	Hebdomadaires et mensuels		
1975/1976 - Novembre 1978 : Risque cardio-vasculaire.	Féminins		.Gynécologue médicale
	Quotidiens	.Gynécologue médicale .Gynécologue médical .Gynécologue médical .Professeur	.Professeur, endocrinologue .Professeur, endocrinologue .Endocrinologue .Endocrinologue
	Hebdomadaires et mensuels		
Février 1982 : Manque d'étude entreprise	Féminins	.Professeur, gynécologue obstétricien	.Gynécologue médical .Professeur, gynécologue obstétricien .Gynécologue médical .Professeur, médecine de la reproduction .Gynécologue médicale .Gynécologue médical
	Quotidiens	.Professeur, gynécologue obstétricien	
	Hebdomadaires et mensuels		

Ainsi parmi les 13 intervenants qui vont dans le sens de l'alerte, seuls 3 (soit 23%) sont des gynécologues médicaux, c'est à dire des médecins ayant pour spécialité la gynécologie ; à l'inverse parmi les 30 intervenants qui rassurent, 14 (soit 47 %) sont des gynécologues. Le moins grand nombre de professeurs de médecine parmi les défenseurs de la contraception n'a pas de signification, il résulte sans doute du fait qu'il n'existe pas de professorat pour la seule gynécologie.

La liste nominale des intervenants, que l'on retrouvera en annexe 3 de ce rapport, montre que ceux qui mettent en doute le produit interviennent ponctuellement et sont principalement issus du domaine de la médecine concerné par le risque identifié. Il va de soi que lorsqu'il est fait état d'un risque de cancer, les professeurs en cancérologie sont davantage pressentis pour donner leur point de vue. Il en est de même s'agissant du risque cardio-vasculaire pour lequel un cardiologue sera davantage à même d'être concerné. Le dermatologue pour le risque dermatologique, l'endocrinologue pour la régulation hormonale,

le généticien au niveau du risque tératogène etc. Ces intervenants ponctuels partagent la caractéristique d'être des professeurs hospitalo-universitaires, choisis selon leur connaissance du risque pathologique et selon leur notoriété dans le champ d'expertise mobilisé.

Types de journaux	Intervenants soulignant les risques	Intervenants rassurants	Totaux
Quotidiens	10	13	23
Journaux féminins	3	11	14
Hebdomadaires et mensuels	-	6	6
Totaux	13	30	43

Il apparaît clairement que, beaucoup plus que les autres journaux, les quotidiens nationaux recourent à des intervenants qui soulignent les incertitudes et les risques des traitements hormonaux. A l'examen des dossiers de presse, il apparaît qu'ils ne font intervenir les défenseurs du traitement que dans un second temps du désaccord. D'abord, ils initient l'alerte qui heurte le confort cognitif des acteurs en présence et les amène à réagir et justifier les normes de pratique. La catégorie des journaux quotidiens nationaux est aussi celle qui rend le plus visible les sources d'informations extérieures au journal puisque 23 intervenants extérieurs sont cités, sur un total de 43 pour l'ensemble des journaux et des désaccords.

En comparaison, au sein des presses hebdomadaires et mensuelles, sur les cinq désaccords publics retenus seuls deux contiennent les points de vue de sources extérieures nommément citées. Pratiquant un journalisme d'enquête, ils compilent les avis des protagonistes pour en faire un article synthétique restituant les différentes positions, et l'origine des désaccords et des intérêts qui s'y rattachent. Pour autant, la teneur des articles relativise plus souvent le risque et les 6 acteurs extérieurs interviewés ou ayant pu prendre position dans ce type de presse étaient tous favorables aux hormones sexuelles incriminées.

Enfin, sur les cinq désaccords couverts par les articles de la presse féminine, seul un se dispense des avis d'acteurs extérieurs. Les avis favorables aux traitements sont très largement majoritaires dans le panel des interlocuteurs choisis par les revues féminines. Seuls trois acteurs prodiguent un discours critique sur les quatorze acteurs référencés. Ce sont des professeurs qui se prononcent sur les incertitudes et précautions d'usage lors de l'administration de contraceptifs oraux.

2.2.2. Le pattern des désaccords publics du THS.

Les désaccords publics à propos des risques induits par le THS ont eu lieu dans un contexte très différent de celui des désaccords liés à la contraception orale. Comme on l'a mentionné, pour ces derniers les dimensions idéologiques et morales des controverses étaient difficilement isolables de la stricte dimension médicale. A l'inverse pour le THS, le registre de la remise en question est essentiellement médical.

Mais au-delà de cette différence importante, le fait qui nous importe est le suivant : les désaccords sur les risques associés au Traitement Hormonal Substitutif emprunte exactement le même schéma que celui que nous venons d'examiner.

Les désaccords publics relatifs aux THS

1975 : Risque endométrial du THS

1985-1988 : Paternité de la voie transdermique du THS

1995 : Risque de cancer du sein du THS

1997 : Risque de cancer du sein du THS

1998 : Risque cardiovasculaire du THS

Janvier-Février 2000 : Risque de cancer du sein du THS

Juillet 2002 : Risque cardio-vasculaire, risque de thrombose et risque de cancer du sein du THS

Mai 2003 : Risque de démence du THS

On retrouve dans la **quasi totalité** de ces sept désaccords publics le même pattern en trois étapes :

- 1) publication dans une revue scientifique des résultats d'une étude épidémiologique soulignant des risques ou l'absence de bénéfice des traitements préconisés en France ;
- 2) révélation de ces résultats dans la presse quotidienne ;
- 3) réaction des gynécologues médicaux ayant accès aux médias qui mettent en cause la pertinence des études publiées pour les traitements usités en France.

La seule différence entre le pattern observable pour la contraception orale et celui désormais à l'œuvre avec le THS tient à ce que désormais les études qui suscitent l'alerte sont presque toujours des études épidémiologiques publiées dans des revues scientifiques de langue anglaise.

La répétition du schéma va de pair avec la répétition de la division du travail entre les différentes catégories de presse.

Ces désaccords sont étudiés en détail dans la deuxième partie du rapport, aussi allons nous maintenant n'évoquer que certains de leurs aspects pour mettre en évidence la poursuite du même pattern d'information de la contraception orale au THS.

Les études qui font l'objet de désaccords publics sont souvent celles dont les résultats apparaissent inattendus et qui remettent en cause des normes de pratiques usuellement en cours dans la sphère médicale. Ainsi, le premier désaccord public au sujet d'un risque de cancer du sein engendré par la prise de traitement de la ménopause avait de quoi surprendre la presse en 1995, puisque les résultats d'études négatifs touchaient justement les habitudes thérapeutiques franco-françaises d'une combinaison d'œstrogène associé au progestatif³³, qui n'avaient jusqu'alors jamais été véritablement remises en question. Au contraire, certains gynécologues français pensaient que le progestatif avait des vertus dans la résorption des maladies du sein. Dans le même ordre d'idée, l'étude de Catherine Schairer publiée en Janvier 2000, crée la surprise. La journaliste du quotidien *Le Monde* évoque une initiative américaine ayant pour but de voir si, à l'instar de leur protection contre le cancer de l'endomètre, les progestatifs protègent également le sein. Ce faisant, la journaliste creuse le fossé entre les résultats effectifs et les résultats qu'elle présume être attendus³⁴. L'étude révèle que, bien au contraire, le traitement œstrogénique associé au traitement par progestatif accroît le risque d'avoir un cancer du sein par rapport à une administration d'œstrogènes seuls. Enfin, les résultats de la *Women Health Initiative study* publiés en 2002 puis 2003 bouleversent des croyances dans un autre domaine. Ils mettent sérieusement en doute les espoirs que les gynécologues formulaient autour de l'effet potentiellement préventif du traitement sur les maladies cardio-vasculaires et sur la maladie d'alzheimer. Outre l'effet de surprise engendré par la mise en évidence de résultats d'études inattendus, les journalistes de la presse

³³ L'adjonction d'un progestatif permet d'éviter le risque d'hyperplasie de l'endomètre suscité par la prise d'œstrogène seul.

³⁴ L'étude de C.Schairer ne cherchait pas à valider l'hypothèse d'un effet protecteur des hormones sur le sein. Au contraire, elle voulait voir si le risque de cancer du sein était supérieur avec l'association œstroprogestative par rapport à l'utilisation de l'œstrogène seul.

quotidienne nationale créent l'émotion par la manière dont ils rendent compte du risque. En effet, les résultats des études mis en exergue sont souvent exprimés en pourcentages, ce qui apparaît plus impressionnant que la traduction du risque en « risque relatif » ou en « risque absolu »³⁵.

Les mises en cause du traitement hormonal entraînent systématiquement la réaction des acteurs de la santé féminine, principalement gynécologues médicaux, qui prêchent en faveur du traitement. Leur prise de position est favorisée par un lien privilégié aux journaux médicaux français et aux revues féminines. Les gynécologues ont une entrée au sein des journaux féminins depuis les grands débats féministes, notamment parce qu'ils sont les principaux informateurs au sujet de la pilule qui a longtemps été le symbole de la prise d'autonomie des femmes et l'un des credos de la presse féminine. En outre, de nombreux gynécologues autrefois intéressés par l'information faite autour des contraceptifs oraux sont, par la suite, ceux qui réagissent aux informations prodiguées au sujet des produits de la ménopause. Les gynécologues ont également accès à la presse médicale française, et plus particulièrement celle qui se spécialise dans le domaine de la gynécologie. Du coup, lors des périodes de désaccords publics, les journaux féminins et médicaux sont davantage enclins à mettre en avant les avantages du traitement, et à minimiser le risque évoqué par les journaux quotidiens nationaux.

En comparaison, les presses hebdomadaires et mensuelles telles que *Le Point*, *Le Nouvel Observateur* ou *L'Express* illustrent davantage le travail d'investigation du journaliste. Puisqu'ils ont davantage le temps de réagir aux informations débattues, les journalistes de ces revues prennent généralement le temps de monter un dossier assez complet avec le point de vue des différents protagonistes. D'une part, la nature de l'information prodiguée prend en compte les désaccords initiés par les quotidiens nationaux, davantage réactifs et pris par l'urgence de l'actualité. D'autre part, le temps de latence, permis par la diffusion hebdomadaire ou mensuelle de leur revue, permet de prendre en considération les réactions des défenseurs du traitement hormonal. Est alors relaté le risque ou le phénomène qui fait l'objet du désaccord public, mais également le contexte de son émergence. Les origines de la polémique sont souvent expliquées par des motivations d'ordre économique ou politique, ou encore par la mauvaise lecture des arguments scientifiques mis en avant. Du coup, la teneur générale du dossier spécialement consacré au désaccord est généralement dédramatisante.

³⁵ Par exemple, dire que le risque augmente de 23% (risque en pourcentage) est plus impressionnant que d'exprimer un risque en terme de risque relatif (par exemple 1.24) ou de risque absolu (1 cas sur 10 000 femmes traitées).

La connaissance des sources d'information choisies par les journalistes est une clef de compréhension du caractère plus ou moins dramatique de l'information restituée. En effet, les médias donnent la parole à des acteurs issus de groupes sociaux constitués qui font référence dans le champ considéré. Ce peuvent être des représentants de Sociétés dites « Savantes », des médecins en consultation spécialisée de la ménopause ou de la contraception, des chercheurs hospitalo-universitaires, des chefs de service en endocrinologie, en cancérologie, des épidémiologistes,... Ils représentent tous les intérêts et les convictions de leur groupe d'appartenance. Par exemple, le docteur de Lignières s'exprime en tant que gynécologue consultant du laboratoire Besins Iscovesco, mais également au titre de membre d'une Ecole de pensée dont il défend les hypothèses. De même, lorsque des représentants de l'Association Française pour l'Etude de la Ménopause (AFEM) prennent la parole, c'est en vertu d'une demande sollicitée par les industriels qui sous-tendent en partie le fonctionnement de l'association.

« Comme vous n'avez pas le droit de réponse, vous recourez à l'Afem. Vous vous doutez bien que le communiqué du 17 février a été piloté par les laboratoires. Mais bien sur ! Comment croyez-vous qu'une association comme l'Afem fonctionne ? C'est l'argent des laboratoires qui fait fonctionner cette association. Ils vendent des laboratoires ».

(Laboratoire, 69)

* *
*

Cette première partie a permis d'identifier un pattern de l'information médicale commun aux débats de la contraception orale et du THS.

On peut se demander pourquoi les gynécologues médicaux bénéficiant d'un accès privilégié aux médias réagissent systématiquement de la même manière aux résultats d'études épidémiologiques mettant en cause le traitement de la ménopause. Pourquoi contestent-ils la pertinence de ces résultats, alors même que leurs arguments ne s'appuient sur aucune étude française qui validerait les thérapeutiques utilisées en France ?

Il nous faut, pour mieux répondre à cette question, rejeter une première explication, simple, crédible, mais insuffisante. Cette explication s'appuie sur un constat. Les études d'épidémiologie sont réalisées dans les pays où les produits ne sont pas les mêmes que ceux qui sont prescrits aux femmes françaises. Les articles de la presse quotidienne qui révèlent les résultats de ces études ne prennent pas en compte cette différence de produits et, aux yeux des spécialistes français, alarment à tort les médecins et les femmes. Les gynécologues français

défendent donc le THS parce qu'ils sont convaincus que les hormones qu'ils prescrivent sont bénéfiques pour les femmes et nullement concernées par les études publiées dans les revues scientifiques.

Il est vrai que l'absence d'études épidémiologiques sur des populations de femmes utilisant les produits consommés en France et plus largement en Europe est un problème non résolu. Aujourd'hui, l'étude des thérapeutiques existantes en France imposerait d'entreprendre un protocole de recherche long, complexe et coûteux. Cela plaide en faveur d'études européennes. « Il est (...) urgent que les Européens dont les habitudes diffèrent de celles des Américains, entreprennent une étude « HERS européenne » utilisant l'œstradiol administré par voie extra-digestive (gel ou patch) et la progestérone naturelle »³⁶. Mais les initiatives européennes cherchant la preuve d'une meilleure tolérance des produits français ont pour le moment échoué.

Il n'y a donc pas d'études suffisantes sur les produits utilisés en France et la plupart des études épidémiologiques mettant en avant les risques du THS concernaient des femmes consommant les produits disponibles sur le marché américain. Ces deux observations sont incontestables et ont été le socle de l'argumentation des défenseurs du THS français. Pour autant elles ne peuvent pas, à elles seules, rendre compte du comportement de ces défenseurs. Car l'insuffisance ou le caractère insuffisant des connaissances n'explique pas pourquoi le bénéfice du doute fut toujours accordé au THS. Après tout, même si les études anglo-saxonnes ne concernaient pas les produits concernés par les Françaises, elles pouvaient inspirer une certaine circonspection.

Pour saisir la rationalité des gynécologues qui ont défendu systématiquement le THS dans les médias, il faut donc aller au-delà de ces arguments sur la pertinence des études disponibles. Il nous faut situer les prises de position des gynécologues ayant eu accès aux médias dans le contexte de leur action au cours des débats. C'est ce que nous allons faire dans la partie 3. Par ailleurs, une partie 4 explorera la manière dont le milieu se structure par le biais d'une histoire restituant la formation du champ professionnel des notables de la ménopause. Enfin, il nous faudra aussi savoir qui sont finalement ces notables de la ménopause, comment ils ont obtenu cet accès aux médias et quelles sont leurs activités. Ce sera l'objet de la partie 5.

³⁶ Kuttent F., M.Gerson, B.de Lignières « Effets du traitement hormonal substitutif de la ménopause sur le risque cardio-vasculaire. Plaidoyer pour un essai européen ». La presse médicale, 16 mars 2002.31 : 468-475

3. Les notables français de la ménopause en action.

Le rapport rend ici compte des périodes successives de l'histoire du THS. Le cas du THS fait écho au contexte général de la médecine dans lequel l'exigence du niveau de preuve à l'appui de la pratique clinique s'accroît. Dans ses prémisses, l'intérêt du THS provient davantage de convictions que d'une pratique de la médecine basée sur les preuves (Evidence Based Medicine). Cela a rendu possible qu'à défaut des preuves scientifiques jugées aujourd'hui solides, le THS passe d'une prescription motivée par la volonté de soigner les symptômes immédiats de la ménopause, à la prévention des maladies dues au vieillissement.

Dans les années 1990, on constate la conjonction de deux phénomènes plus récents : 1) des études à la méthodologie affinée confirment les risques potentiels d'une administration longue du THS ; 2) les chiffres de consommation, les autorisations de mise sur le marché, le nombre de médecins impliqués dans l'information médicale au sujet du THS ne cessent de croître de manière exponentielle. L'argumentation des notables français systématiquement opposés aux résultats de ces études sera examinée car elle est l'un des vecteurs de la progression du marché des traitements. La progression des connaissances scientifiques observée, met parallèlement en exergue un phénomène de divergence des croyances au sein des notables français de la ménopause. Deux groupes se dégagent particulièrement lorsque l'on regarde les notables en action au cours des désaccords. Nous avons intitulé ces groupes du nom de leurs pères fondateurs, pour la clarté de l'exposé, mais nous aborderons l'histoire de leur émergence et de leur formation particulière de façon plus détaillée dans la partie 4 du rapport. Il s'agit : 1) des notables netteriens ; 2) et des notables mauvais-jarvisiens.

Les termes du consensus fortement orientés par les notables netteriens de la ménopause au début des années 1990 sont finalement ébranlés par la publication d'une étude, en juillet 2002. Cette étude retient particulièrement l'attention puisque pour la première fois, les autorités de santé réagissent en restreignant le traitement à sa vocation initiale, celle de soulager les symptômes immédiats de la ménopause.

3.1. Du traitement des symptômes immédiats à l'impératif de prévention des maladies dues au vieillissement [1970-1991].

Dans le courant des années 1960, l'information médicale sur les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause naît aux Etats-Unis grâce à l'ouvrage du docteur Wilson : *'Feminine For Ever'*. Par son activité de vulgarisateur, le docteur américain fait figure de 'notable de la ménopause' précurseur. Nous entendons par 'notable', un acteur ou un groupe d'acteurs relativement visible parce qu'il relaye l'information médicale qu'il a préalablement rassemblée, compilée, traduite ou produite. Notons préalablement que nous avons dégagé les grandes tendances des prises de position, ce qui signifie que les éventuels positionnements plus nuancés de membres particuliers n'ont pas été retenus. En France, nous verrons que les notables de la ménopause sont schématiquement répartis en deux groupes que nous intitulerons du nom de leurs fondateurs : les « netteriens » et les « mauvais-jarvisiens ». Des années 1970 aux années 1990, les prises de position des notables vont se radicaliser. Lors d'une première période, les deux groupes de notables se positionnent par rapport au courant américain incarné par le docteur Wilson. La seconde période est marquée par le déroulement d'une conférence de consensus en 1991 et se scinde en deux débats principaux autour desquels s'animent 'profanes' et 'notables'. Le premier désaccord oppose les membres du jury 'profanes' à l'ensemble des 'notables' sur la question de la durée du traitement. Le second désaccord concerne la nature des produits à administrer. Il met d'une part en exergue la volonté des notables français de se différencier du cas américain, auquel fait référence la plupart des études épidémiologiques. La question des produits motive d'autre part un débat au sein des notables français. Dans ce registre, après avoir été la référence des professionnels et des autorités de santé, les positions des notables mauvais-jarvisiens reculent devant une argumentation fortement motivée des notables netteriens au cours des années 1990.

3.1.1. Les notables français se positionnent par rapport au médecin américain précurseur.

Aux Etats-Unis, le docteur Wilson initie une information médicale sur la ménopause et promeut le traitement hormonal à partir des années 1960. Même si les notables français veulent se démarquer des positions extrêmes du docteur Wilson, certains de leurs arguments trahissent l'influence du docteur américain.

Lorsque son ouvrage destiné au grand public 'Feminine For Ever' sort en 1966, le docteur Wilson a déjà à son actif deux publications médicales au sujet de la ménopause et de son traitement³⁷. Ces différents écrits font naître l'espoir d'enrayer le processus du vieillissement, par substitution des hormones qui ne sont plus produites par l'organisme féminin durant la ménopause.

« Jusqu'à ce que ses symptômes apparaissent finalement clairement, la bravoure dont une femme peut faire preuve masque, des années durant, sa détresse. Même la plus vaillante des femmes ne peut cacher plus longtemps son statut d'individu neutre. Malgré son courage, celle qui n'est plus vraiment une femme ne peut échapper à cette réalité physique. Ce phénomène nous enseigne qu'il n'est ni besoin de courage ni de sauver les apparences. Dans ce cas, seule la substitution hormonale apparaît nécessaire. » (Wilson, 1966)³⁸.

Souvent citées, la plupart du temps suivies par les notables français, les idées du docteur Wilson sont parfois jugées extrêmes. Si en France, le docteur Anne Denard Toulet publie en 1975 un ouvrage fortement empreint des positions du docteur américain³⁹, les notables français s'en distancient le plus souvent. Les écrits du docteur Wilson choquent, notamment lorsqu'il dépeint la femme mûre privée de ses hormones comme quelqu'un d'insupportable pour son entourage. La substitution hormonale représente pour lui la solution moderne aux problèmes existentiels de la femme ménopausée puisqu'elle rétablit son humeur, la complicité et surtout le désir au sein du couple. Le THS est en quelque sorte la pierre angulaire des bonnes relations de la femme avec son entourage. En dehors des écrits du docteur américain, qui fait de l'utilité du THS la finalité de sa démonstration, l'hormone fait rarement l'objet de propagande au début des années 1970 en France. Les ouvrages des notables de la ménopause sont surtout riches en descriptions des symptômes qui sévissent lors de cette période encore taboue. Ils précisent également que ces manifestations physiques ne sont pas universelles. Les notables de la ménopause soulignent finalement que selon les cas, l'intensité des symptômes justifie ou non une administration d'hormones, au même titre qu'une meilleure hygiène de vie, les exercices physiques ou encore la diététique.

Certes, le phénomène de la ménopause n'est pas abordé de façon similaire par le docteur américain et par les notables français. Néanmoins, ils partagent de nombreux points communs. Ils estiment ainsi que les professionnels disposent dorénavant des techniques jugées nécessaires à la bonne gestion des années de vie supplémentaires rendues possibles par

³⁷ Wilson RA « The roles of estrogen and progesterone in breast and genital cancer » *JAMA* 182, 327-331 (oct 27) 1962. Wilson RA « The estrogen cancer Myth » *Clinical medicine* 71 : 1343-1352 (Aug) 1964

³⁸ Wilson R.A., *Feminine forever*, New-York, M.Evans 1966, p.43

³⁹ Denard-Toulet Anne, *La ménopause effacée*, Presse pocket, 1975.

la médecine. A côté du traitement, le dosage hormonal - que le docteur Wilson nomme l'« index de féminité » - permet d'identifier les besoins particuliers de la patiente en terme de substitution hormonale. Le docteur Wilson et les médecins français ont également en commun une préférence pour une combinaison d'œstrogènes associés à des progestatifs⁴⁰. En ces premières années d'information médicale sur le sujet, la thérapeutique apparaît être une solution efficace pour soulager les désagréments immédiats de la ménopause sans engendrer les risques thromboemboliques de la contraception⁴¹. Le THS est également reconnu pour son action préventive de l'ostéoporose, puisqu'il retarde le phénomène de décalcification osseuse parfois à l'origine de fractures mortelles.

3.1.2. La conférence de consensus de 1991 : premiers désaccords des notables et des membres du jury sur la durée du traitement.

Il faut attendre le début des années 1990 pour considérer que le traitement de la ménopause est finalement bien entré dans les mœurs. Pour autant, l'administration du traitement pose question dans la pratique quotidienne du médecin. Des incertitudes motivent, en 1991, le déroulement d'une conférence de consensus et attestent, selon Shrabaneek (1990), le manque de données solides au fondement de la pratique médicale. Dans ce contexte effectivement incertain, les conférenciers se donnent pour objectif de déterminer et d'éclairer les effets d'une administration d'hormones en entreprenant une synthèse des essais thérapeutiques et des études épidémiologiques valides, c'est à dire répondant à des critères méthodologiques rigoureux. La conférence de consensus se compose d'un jury indépendant composé d'experts et de non-experts. Le jury doit rédiger en huit clos des conclusions sous forme de recommandations, sur la base des données scientifiques existantes présentées par les 'notables français de la ménopause'. Le consensus, issu du travail du jury, est ensuite présenté aux médias et aux professionnels de santé, l'objectif étant d'aider le praticien à prendre des décisions dans des situations où les données de la science sont encore incertaines. Au cours de la conférence de consensus, deux questionnements sont plus particulièrement explorés. Nous les analyserons de manière successive : 1) La durée du traitement et ; 2) la nature du produit.

⁴⁰ De façon étonnante, les gynécologues américains prendront cependant l'habitude de prescrire uniquement les œstrogènes, générant par cette pratique un nombre important de cancers de l'endomètre. Cette administration particulière a sa justification. Elle sera développée plus loin.

⁴¹ La contraception composée des mêmes hormones permet en effet de retarder la survenue des symptômes immédiats et tardifs de la ménopause.

Le premier questionnement abordé lors de la conférence de consensus concerne la durée du traitement estimée efficiente. Il engendre un désaccord qui oppose l'ensemble des notables français de la ménopause aux autres membres composant le jury. Celui-ci doit produire, *in fine*, des recommandations. La question de l'efficacité du traitement prolongé, sensé protéger les femmes des fractures ostéoporotiques⁴², est importante. De la réponse apportée par les membres du jury dépend la légitimité du médecin à traiter systématiquement les femmes ménopausées sur le long terme.

La position initiale des membres du jury.

A l'examen de l'extrait de texte que nous propose D.Broclain, qui s'intéresse aux recommandations formulées autour de la prévention osseuse⁴³, les membres du Jury apparaissent précautionneux face aux nombreuses incertitudes qui demeurent autour du THS. Voici l'extrait officiel du texte rédigé par les membres du jury, que nous commenterons par la suite.

Extrait du texte initial des membres du jury :

« Le traitement substitutif de la ménopause est particulièrement indiqué chez les femmes à risque de perte osseuse rapide et d'ostéoporose fracturaire.

Cependant leur détection est encore discutée.

Il n'existe pas actuellement d'indicateurs cliniques ou paracliniques ayant une valeur prédictive satisfaisante d'une ostéoporose à risque fracturaire. La densitométrie osseuse est en cours de standardisation et des études sont menées pour définir l'intérêt de cet examen dans la prédiction du risque fracturaire. (1) Pour l'instant, cet examen ne peut être recommandé comme argument de décision thérapeutique (...)

(2) L'efficacité du rôle préventif du traitement hormonal à long terme (risque fracturaire de l'ostéoporose, accident cardio-vasculaire) de même que son absence de risque à long terme (cardio-vasculaire, cancer du sein) ne sont pas encore démontrés. Dans tous ces domaines on manque cruellement d'essais cliniques contrôlés. (...)

Dans l'état actuel des connaissances, (3) le traitement hormonal substitutif de la ménopause ne peut être préconisé systématiquement à l'ensemble de la population concernée. »⁴⁴

La version initiale du texte qui suit la conférence n'encourage pas le médecin à traiter systématiquement les femmes ménopausées. En effet, il est dit que « *dans l'état actuel des connaissances, le traitement hormonal substitutif de la ménopause ne peut être préconisé systématiquement à l'ensemble de la population concernée* ».

⁴² Les fractures ostéoporotiques sont parfois la conséquence de la décalcification osseuse, autrement dit de l'ostéoporose.

⁴³ Broclain, D. *Comment s'élabore un consensus ? Œstrogènes et risques fracturaires, le cas de la conférence française sur la médicalisation de la ménopause.* Santé Publique, 1994, pp. 193-211.

⁴⁴ Nous avons ici souligné et numéroté les extraits du texte officiel qui seront par la suite modifiés. Voir la suite de l'analyse.

Les membres du jury reconnaissent que l'administration d'un THS permet de prévenir l'apparition d'une ostéoporose : « *Le traitement substitutif de la ménopause est particulièrement indiqué chez les femmes à risque de perte osseuse rapide et d'ostéoporose fracturaire* ». Cependant, la protection osseuse nécessite un traitement hormonal long dont les membres du jury ont du mal à évaluer l'impact sur la santé cardio-vasculaire et le potentiel cancérogène sur le sein : « *L'efficacité du rôle préventif du traitement hormonal à long terme (risque fracturaire de l'ostéoporose, accident cardio-vasculaire) de même que son absence de risque à long terme (cardio-vasculaire, cancer du sein) ne sont pas encore démontrés* ». Bien que le jury reconnaisse certaines propriétés préventives au traitement, la difficulté à déterminer quelles seraient les utilisatrices éligibles doit, selon lui, conduire à la prudence : « *Il n'existe pas actuellement d'indicateurs cliniques ou paracliniques ayant une valeur prédictive satisfaisante d'une ostéoporose à risque fracturaire* ». Pour le jury, le traitement systématique requiert que le médecin soit en mesure de prévoir, pour chaque utilisatrice, un avantage osseux supérieur aux risques encourus. Or, tout indique qu'en l'état actuel, la science ne donne pas au médecin les moyens de prévoir la balance bénéfice-risque de chaque patiente.

Le jury se montre donc réticent à produire des recommandations médicales claires dans un contexte où des études rigoureuses manquent. D'après les entretiens que D.Broclain a entrepris, l'auteur souligne que les membres du jury n'ont pas seulement fait reposer leur verdict sur l'état actuel des connaissances disponibles, mais également sur l'attitude des notables de la ménopause à leur égard durant la conférence. Les membres du jury expriment notamment leur agacement face aux réactions de colère et au ton affirmatif des notables⁴⁵ français, qu'ils estiment être pour le moins suspicieux. Les notables refusent de mettre en avant l'idée selon laquelle, en terme de traitement prolongé, l'existence d'incertitudes sur les risques et les bénéfices demeure. Pour les membres du jury, il est important de se positionner par rapport à l'état actuel des connaissances autant qu'à contre courant de ce qu'ils jugent être une "*tendance médicale, industrielle et médiatique qui consiste à dramatiser les effets pathologiques attribués à la ménopause et leur coût social, minimisant les risques et*

⁴⁵ L'étude de Dominique Broclain, qui fait ici l'objet d'une analyse secondaire, ne différencie pas les 'notables' selon leur appartenance au groupe des netteriens ou à celui des mauvais-jarvisiens. Il réunit les deux groupes sous l'appellation commune d' 'experts'.

*surestimant les bénéfices du THS*⁴⁶. Ces raisons expliquent pourquoi ils encouragent les médecins à la prudence.

La position des notables de la ménopause.

En début de conférence, chacun des notables est préalablement invité à présenter une synthèse qu'il tire des données actuelles de la science. A l'issue de la conférence, considérant le jury incompetent et les conclusions émises scandaleuses, les rhumatologues la Société Française de Rhumatologie organisent une "réaction officielle"⁴⁷, pendant que les gynécologues de l'Association Française pour l'Etude de la Ménopause (AFEM) entreprennent "une contre-conférence de consensus". Par deux fois finalement, les notables de la ménopause vont modifier le texte du 'consensus' : 1) d'abord à l'intention de la presse ; 2) ensuite à destination des professionnels de santé.

Premiers changements apportés au texte à destination de la presse.

Guidés par leurs convictions, les notables s'opposent finalement à la position mesurée des membres du jury et modifient le texte initial de manière significative. Cette version modifiée sera celle que le jury prononcera au cours de la conférence de presse⁴⁸. Ici, la partie (2) de l'extrait précédemment souligné indique, rappelons-le, le manque d'études permettant d'évaluer les avantages fracturaires et éventuellement cardiovasculaires du traitement, ainsi que les risques cancérogènes et peut-être cardiovasculaires d'une utilisation longue du THS.

Extrait du texte initial :

L'efficacité du rôle préventif du traitement hormonal à long terme (risque fracturaire de l'ostéoporose, accident cardio-vasculaire) de même que son absence de risque à long terme (cardio-vasculaire, cancer du sein) ne sont pas encore démontrés. Dans tous ces domaines on manque cruellement d'essais cliniques contrôlés. (...)

Extrait modifié, présenté lors de la conférence de presse :

« Les œstrogènes administrés à dose suffisante et prolongée évitent la réduction de la masse osseuse liée à la ménopause. Il existe donc une forte présomption clinique de l'efficacité du traitement hormonal à long terme dans la prévention du risque fracturaire de l'ostéoporose. Cette présomption mérite d'être confirmée par des études cliniques rigoureuses. (...) »

⁴⁶ Broclain, D. *Comment s'élabore un consensus ? Œstrogènes et risques fracturaire, le cas de la conférence française sur la médicalisation de la ménopause.* *Santé Publique*, 1994, pp. 193-211.

⁴⁷ Les rhumatologues, qui s'intéressent à l'os, utilisent le traitement hormonal de la ménopause dans le cadre du soin et de la prévention des fractures ostéoporotiques.

Le morceau de texte modifié par les notables, qui remplace l'extrait précédant, apparaît plus pragmatique : il ôte tous les éléments qui sont source d'incertitude quant à l'utilisation prolongée de la molécule. L'évocation du risque ou du bénéfice cardiovasculaire est annulée, de même que l'incertitude autour des risques de cancer du sein. Même si les notables conservent l'idée selon laquelle des études rigoureuses restent nécessaires, le texte ainsi formulé retient seulement de l'utilisation prolongée du traitement l'avantage en terme osseux.

Cette première modification précède l'envoi du dossier à la presse. Le changement apporté par les notables omet la question des risques, ainsi que l'incertitude autour des effets bénéfiques d'une utilisation longue du THS. La procédure est fine puisque, à la rédaction de leurs articles, les journalistes n'auront pas les éléments permettant de dramatiser l'information. Les lecteurs retiendront finalement que « *l'efficacité du traitement hormonal à long terme dans la prévention du risque fracturaire de l'ostéoporose* » constitue l'idée phare issue de la conférence de consensus.

Second changements apportés au texte à destination des médecins.

Une seconde fois, des modifications sont apportées au texte initial. Les changements précèdent cette fois-ci l'envoi du texte aux professionnels de santé. Ces modifications sont importantes dans la mesure où elles ont un impact potentiel direct sur la pratique du prescripteur. Ce sont les phrases (1) et (3) de l'extrait initial qui sont ici touchées.

Le texte initial souligne l'impossibilité actuelle de cibler les femmes ostéoporotiques par la mesure de la densité osseuse. Cela signifie que les médecins n'ont à ce jour pas les moyens techniques permettant d'identifier les meilleures bénéficiaires d'une prévention osseuse. Les membres du jury déconseillaient donc le traitement systématique des femmes.

Extrait du texte initial : « cet examen ne peut être recommandé comme argument de décision thérapeutique » ... « le traitement hormonal substitutif de la ménopause ne peut être préconisé systématiquement à l'ensemble de la population concernée. »

Extrait modifié, envoyé aux professionnels de santé : « cet examen ne peut être recommandé comme argument unique de décision thérapeutique » ... « le traitement hormonal substitutif de la ménopause peut être proposé et recommandé mais certainement pas imposé à l'ensemble de la population concernée. »

⁴⁸ L'étude de Dominique Broclain ne précise pas pourquoi le jury a changé son texte. L'évolution du texte à l'œuvre nous intéresse cependant pour ce qu'elle traduit les positionnements des acteurs lors des débats.

Après modifications apportées au texte par les notables, la mesure de la densité osseuse est considérée fiable, lorsqu'elle est combinée au savoir-faire clinique du médecin. Le médecin compétent peut donc « *proposer et recommander* » le traitement aux femmes concernées. Les patientes décideront ensuite elles-mêmes si elles doivent être traitées ou non.

Deux points importants méritent finalement d'être soulignés. D'une part, les notables parviennent à évincer l'idée d'une incapacité actuelle à déterminer les femmes éligibles au traitement préventif des symptômes survenant sur le long terme. D'autre part, ils passent sous silence les questions émergentes du risque de cancer du sein et du risque cardio-vasculaire. Les changements qu'ils ont apportés au texte du consensus leur apparaissent légitimes pour au moins deux raisons. D'abord, les études qui fondent la réflexion sur la balance bénéfice/risque, souvent anglo-saxonnes, leur semblent difficilement applicables au cas français. Ensuite, ils observent que les femmes suivies en consultation présentent durablement un meilleur état de santé général lorsqu'elles sont traitées pour leur ménopause. Ces observations justifient, selon eux, un traitement des femmes, au bénéfice du doute qu'ils émettent à l'égard des résultats d'études anglo-saxonnes publiées jusqu'à présent.

3.1.3. L'opposition des mauvais-jarvisiens et des netteriens autour de la forme galénique du traitement.

Le deuxième questionnement formulé lors de la conférence de consensus concerne la nature des produits à administrer. Examiner les données scientifiques alors disponibles sur lesquelles se basent les membres du jury en 1991, permet de constater que les études de référence sont essentiellement américaines. Or, les situations française et américaine sont différentes à l'égard des produits administrés, ce qui justifie en partie, nous l'avons vu, les motivations les notables à changer le texte final du consensus. Nous verrons par la suite qu'au sein même des notables français, la nature des produits constitue une ligne de partage entre notables « netteriens » et « mauvais-jarvisiens ». Il est intéressant de constater que l'adhésion des professionnels et des autorités de santé aux convictions soutenues par l'un et l'autre des groupes de notables fluctue au cours du temps.

THS à l'américaine et THS à la française

Aux Etats-Unis, les médecins administrent longtemps l'œstrogène seul car la majorité des femmes traitées représentent des cas cliniques de ménopause chirurgicale. Elles ont précisément subi une ablation de l'utérus afin de prévenir la formation d'un cancer⁴⁹. Or, lorsque la femme n'a plus son utérus, il n'est pas nécessaire d'ajouter le progestatif pour corriger l'effet délétère des œstrogènes sur son organe cible. Du coup, les premières études américaines n'apportent aucune conclusion sur la combinaison des œstrogènes et des progestatifs, administration couramment utilisée en France où les cas de ménopause chirurgicale sont moins importants⁵⁰. D'autre part, les études américaines portent sur l'administration d'un Œstrogène Conjugué Equin, le 'Prémarin', très largement utilisé par les médecins américains. Lorsque les chercheurs américains s'intéressent par la suite à l'adjonction d'un progestatif à partir de la fin des années 1970, ils emploient généralement la médroxiprogestérone acétate (MPA). En France, le MPA est reconnu pour avoir des propriétés délétères pro-coagulantes et n'est généralement pas utilisé⁵¹. Les médecins français administrent de préférence le 17 bêta oestradiol, une hormone dite 'naturelle' assez peu étudiée. Ceci explique pourquoi les conclusions des études 'anglo-saxonnes' apparaissent assez éloignées des préoccupations franco-françaises.

L'influence initiale des hypothèses mauvais-jarvisiennes [1970-1990].

Le traitement par Œstrogène Conjugué Equin parfois associé à la MedroxiProgestérone Acétate constitue une combinaison quasi-monopolistique, dès les années 1960 aux Etats-Unis. En France, l'histoire est différente. Le secteur de la ménopause se constitue progressivement autour de deux groupes de notables avec d'un côté des gynécologues médicaux formés à l'exercice par le docteur Netter dans les années 1960, et de l'autre des endocrinologues de la reproduction formés au cours des années 1970 par le

⁴⁹ Cette pratique des chirurgiens gynécologues consiste à ôter l'utérus des femmes, ménopausées ou non, susceptibles de contracter un cancer. Bachmann GA. *Hysterectomy. A critical review.* J Reprod Med 35:839,1990. Pokras R, Hufnagel VG. *Hysterectomy in the United States, 1964-84.* Am J Public Health 78:852, 1988. Van Keep PA, Wildemeesch D, Lehert P. *Hysterectomy in 6 European countries.* Maturitas 5:69,1983

⁵⁰ En 1999, lors d'une conférence au Sénat, le secrétaire d'Etat à la santé et l'action sociale, Bernard Kouchner, annonçait un taux d'hystérectomies s'élevant à 15% des femmes françaises. Le taux d'hystérectomies en France, un des plus bas du monde, fluctue entre 5 et 15%. Après l'Australie où 40% des femmes subissent l'opération chirurgicale, les Etats-Unis se situent en deuxième position avec 36% de la population féminine ayant subi une ablation.

⁵¹ Un médicament pro-coagulant est susceptible de motiver l'apparition de thromboses ou d'accidents cardio-vasculaires.

professeur Mauvais-Jarvis. Ces deux groupes de notables français de la ménopause - nommés 'netteriens' et 'mauvais-jarvisiens' – ont une influence de portée inégale et fluctuante au cours du temps. L'objet de leur opposition concerne précisément le choix des produits, même si les deux groupes se targuent d'avoir, en France, les molécules hormonales les plus adaptées à la physiologie et aux besoins des patientes.

Le professeur Mauvais-Jarvis devient chef de service d'endocrinologie gynécologique de l'hôpital Necker en 1975. Successeur du docteur Netter, il est à la tête d'une équipe qui développe deux axes de recherche innovants : 1) la voie d'administration transdermique par gel des œstrogènes à base de 17 bêta oestradiol et, 2) le développement d'un progestatif naturel. L'association des deux produits reste longtemps le mode d'administration favori des médecins français et le fruit des premières recherches françaises.

« Nous ne faisons pas ou peu de promotion du 'Premarin' en France (œstrogène conjugué équin). Parce qu'en 1975, l'équipe de Mauvais-Jarvis a promotionné le 17 bêta oestradiol. Donc il y a toute une Ecole franco-française qui fait que le 'Premarin' est considéré comme une vieille soupe (...) les laboratoires et les molécules sont très franco-français : Besins, Théramex, Cassenne, tous ceux-là sont soutenus par l'Ecole de Mauvais-Jarvis. »

(Laboratoire, 65)

Une discussion basée sur des données scientifiques survient en 1985 à la faveur des hypothèses mauvais-jarvisiennes. Deux enquêtes épidémiologiques contradictoires sont simultanément publiées sur les effets cardiovasculaires du THS administré sous forme de comprimé⁵². L'une identifie des effets cardiovasculaires bénéfiques de la molécule et sert particulièrement de référence aux notables netteriens. En revanche, l'autre étude conclue aux effets cardio-vasculaires délétères du THS et retient particulièrement l'attention des épidémiologistes français et des notables mauvais-jarvisiens. Cette nouvelle étude ne fait que confirmer une hypothèse que les mauvais-jarvisiens maintiennent depuis dix ans. Il s'agit précisément de l'idée selon laquelle le risque cardio-vasculaire provient du passage hépatique (par le foie) des comprimés étudiés, passage que contourne selon eux la forme transdermique qu'ils étudient dans leur service.

⁵² Eaker E.D., Garrison R.J., Castelli W.P. *Risk factors for coronary heart disease among women: thirty years of follow-up, from the Framingham Heart Study*. Presented at the American Heart Association 25th Annual Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology, Tuscon, Arizona, 1985 March, 7-9

Stampfer M.J., Colditz G.A., Willett W.C. et coll. *A prospective study of post-menopausal estrogen therapy and coronary heart disease*. NEJM., 1985, 313, 1044-1049

Plusieurs laboratoires prennent au sérieux cette hypothèse et les formes transdermiques mises sur le marché se multiplient à partir de 1986⁵³. Par la suite, les membres de l'Ecole mauvais-jarvisienne sont invités à être médecins-conseil dans ces diverses firmes pour soutenir la commercialisation des nouveaux produits transdermiques. Cependant, un membre de l'équipe mauvais-jarvisienne pense que la concurrence des différentes firmes, investies alors dans la voie transdermique, affaiblit l'Ecole des mauvais-jarvisiens. La concurrence est particulièrement forte et remarquée au moment du débat médiatique de 1988 entre les représentants de la firme Besins-Iscovesco, qui avait jusque là le monopole sur le marché des voies transdermiques avec le gel, et la firme Ciba Geigy qui propose alors la formule innovante du patch.

« Et c'est les gens de Ciba Geigy qui ont lancé l'affaire. Et il y a eu une émission de télévision en 1988 avec Anne Barrère, « Santé à la Une », où on disait qu'on avait inventé le patch et en même temps ça a fait sortir le gel. Et durant l'émission on montrait les intérêts du patch par rapport au gel. Il y a eu un combat pendant 4 ans qui, à mon avis, était totalement ridicule et finalement des patchs, il y en a eu 5 ou 6. (...) Vous savez, les gens se battent les uns contre les autres. Ciba à un moment donné a essayé de démolir le gel. Du coup, un autre labo, Théramex, a créé un autre gel. Et d'autres patchs à réservoirs sont sortis, remplacés peu après par les patchs matriciels. Ça n'a aucun intérêt. Il aurait fallu que tous ils arrivent à s'entendre. »

(Endocrinologue, 15)

Certains pensent que les laboratoires produisant les voies transdermiques auraient dû s'entendre pour étudier ensemble l'avantage des voies extra-digestives sur les comprimés. En vérifiant l'hypothèse mauvais-jarvisienne d'une supériorité de la voie transdermique par rapport aux autres voies d'administration, les 'notables français' auraient pu à terme se distancier des résultats américains sur la combinaison EEC/MPA⁵⁴ la plus étudiée au monde.

L'influence émergente des notables « netteriens » dans les années 1990.

Les notables de la ménopause 'netteriens' se distancient dès le départ des notables issus de l'Ecole de pensée mauvais-jarvisienne en ce sens qu'ils ne souhaitent opérer aucune discrimination autour des produits hormonaux de la ménopause disponibles sur le marché français. Leur position va au fur et mesure gagner l'adhésion des prescripteurs français, des femmes et des autorités de santé.

Alors que les 'mauvais-jarvisiens' sont désireux de voir reconnaître leurs hypothèses d'un effet moins nocif des voies extra-digestives, et d'une préférence pour les progestatifs dits

⁵³ Voir partie 1.

⁵⁴ Association, par comprimé, d'œstrogène Conjugué Equin (Premarin) et de Médroxiprogesterone Acétate.

'naturels', les gynécologues praticiens formés dans le service du docteur Netter dans les années 1960 souhaitent voir apparaître sur le marché un choix étendu de THS, afin d'adapter la thérapeutique au cas par cas. Pour eux, le choix d'une forme ou d'une autre de traitement fait partie d'une querelle commerciale sans fondement scientifique. Ces oppositions, au sujet des formes de traitement, se déroulent notamment par ouvrages de vulgarisation interposés, mais également au sein d'articles de presse.

« On essaie actuellement de nous démontrer que les oestrogènes naturels sont beaucoup moins nocifs, beaucoup mieux tolérés que les oestrogènes de synthèse. De trop forts motifs commerciaux sont en jeu pour que nous acceptions cette idée sans discussion. Nous le saurons dans quelques années. »

(Netter A. Vaincre sa ménopause, 1981, p.1 85)

Si dans les années 1970 les hypothèses des endocrinologues mauvais-jarvisiens sont relativement suivies, à la suite de la conférence de 1991 l'histoire révèle une prégnance des positions netteriennes. Pour les membres du jury de la conférence de consensus, rappelons-le, le niveau de preuve disponible en ce début d'année 1990 sur le THS étant pauvre, notamment à l'égard des produits utilisés en France, la prudence justifierait un usage mesuré, non-systématique, du traitement. La réécriture du consensus par les notables français de la ménopause, notamment sous l'influence des netteriens, va finalement fortement influencer les pratiques des professionnels de santé et des instances gouvernementales.

« Sur le THS il y a eu un truc. Pendant longtemps en France on croit essentiellement en la voie percutanée. Mais c'était au moment où on traitait quelque chose comme 3 à 6% des femmes ménopausées. Donc X en tant que [membre de la commission] d'AMM, s'est énervé - peut-être interpellé par des gens comme Y [gynécologue médical netterien] -, en disant : « en Allemagne, c'est 15% des femmes qui sont traitées. Aux Etats-Unis aussi. En France il n'existe que la voie percutanée, donc les femmes ne prennent pas le traitement. Il faut élargir les possibilités de traitement par toutes les voies, car ça augmente les possibilités pour les femmes de se traiter ». (...) Il fallait diversifier les propositions de traitements pour que toutes les femmes s'y retrouvent pour se traiter. »

(Endocrinologue, 13)

Issue du service du professeur Mauvais-Jarvis, une équipe d'épidémiologistes réalise en 1993 une étude économique afin d'évaluer le coût des différentes modalités de prise en charge du traitement par la collectivité⁵⁵. Les résultats qui contestent l'intérêt préventif du THS ne seront pas pris en considération. Ceci montre, pour le moins, que durant les années 1990, l'Ecole et les hypothèses mauvais-jarvisiennes représentent une source d'informations médicales moins suivie que la source d'informations constituée par les notables netteriens.

Après une période d'ajustements pendant laquelle les notables français de la ménopause se positionnent par rapport aux connaissances existantes durant les années 1970, le THS est progressivement indiqué en prévention des maladies dues au vieillissement au cours des années 1980. Organisée en 1991, la conférence de consensus met clairement en jeu le passage d'un THS officiellement destiné au soin des symptômes immédiats, à un THS préventif des maladies du vieillissement. En d'autres termes, de la conférence de consensus dépend finalement la légitimité des médecins à traiter systématiquement les femmes sur le long terme. Face aux deux zones d'incertitude principales soulignées par les conférenciers, la tendance est la suivante :

1. Quant à la durée efficiente du traitement, netteriens et mauvais-jarvisiens, présents lors de la conférence, semblent d'accord. Pour bénéficier des effets sur l'os, d'un effet préventif sur le système cardio-vasculaire et éventuellement sur la maladie d'Alzheimer identifiée en 1996⁵⁶, le traitement doit être administré longuement. Le bénéfice d'un traitement long au niveau osseux est d'ailleurs confirmé par l'expertise des chercheurs de l'INSERM qui, au sein de leur rapport publié en 1996, font de l'ostéoporose un problème de santé publique important⁵⁷.
2. Quant à la nature des produits administrés, les netteriens emportent finalement l'adhésion des autorités de santé qui privilégient la diversification des produits proposés, au dépend de l'hypothèse mauvais-jarvisienne d'une supériorité des voies transdermiques⁵⁸. En quelque sorte dans les années 1990, la diversification des produits s'opère en cohérence avec les recommandations du jury puisqu'elle permet aux médecins de traiter 'sur mesure' les femmes selon leur symptomatologie et leurs prédispositions physiologiques personnelles et familiales. Le choix permet de s'éloigner d'une certaine standardisation à l'américaine du traitement.

⁵⁵ Dominique Bureau, Geneviève Plu-Bureau et Jean-Christophe Thalabard. « L'évaluation économique des traitements médicaux : Méthodes et enjeux » In : Economie et statistique. N°266, 1993, pp. 65-75

⁵⁶ Tang M.X., Jacobs D., Stern Y. *Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease*. Lancet, 1996, 348, 429-432. Les résultats sont rapportés par le magazine *Elle* daté du 9 septembre 1996. L'étude, publiée dans le *Lancet*, porte sur 1124 femmes de 75 ans suivies pendant 5 ans. Les auteurs de l'étude concluent que les femmes traitées par THS ont 3 fois moins de risque d'être touchées par la maladie d'Alzheimer.

⁵⁷ Ostéoporose, Stratégie de prévention et de traitement, 1996, Les éditions de l'INSERM.

⁵⁸ Cf tableau (3) partie 1.

Ces premières années d'informations médicales illustrent la force des arguments développés par les notables de la ménopause en France. Même si les notables se partagent en deux groupes ayant des opinions différentes sur la nature des produits à administrer, les notables français se rassemblent dans leur opposition au cas américain auquel se réfère la majorité des études : les produits français sont différents et plus sûrs. Ils soulignent ensuite un savoir-faire particulier de la médecine française qui légitime la possibilité d'une prise en charge longue des femmes ménopausées. Finalement plusieurs acteurs sont intéressés par ce glissement progressif des indications vers l'utilisation préventive du THS : les médecins gynécologues et généralistes disposent en effet d'un traitement jugé à la fois bénéfique dans le soin des symptômes immédiats vécus par certaines femmes ménopausées (bouffées de chaleur) et également préventif des maladies osseuses et cardio-vasculaires. Certains médecins, particulièrement les notables de la ménopause, participent à plusieurs activités et prennent notamment part aux essais qu'ils publient ou présentent ensuite lors des congrès. Concernant les firmes pharmaceutiques, la reconnaissance des bénéfices préventifs du traitement est commercialement intéressante. Le traitement des symptômes immédiats rassemble déjà un nombre important de femmes ménopausées. Cependant, l'axe préventif pérennise le marché par la recommandation d'un traitement quotidien de longue durée. L'incertitude légitime finalement une pratique dont tous les acteurs se satisfont, y compris les femmes convaincues d'être prises en charge pour accéder à un mieux-être.

3.2. Les résultats négatifs des études épidémiologiques remettent en question les vertus préventives du THS.

Au début des années 1990, le THS est alors reconnu comme une thérapeutique préventive des maladies dues au vieillissement (santé cardio-vasculaire, osseuse et réduction de la démence). L'adhésion aux propositions de traitements préventifs se fait en dépit d'incertitudes persistantes sur les risques de cancers. La perspective historique ici présentée fait état d'une évolution progressive des connaissances autour du risque hormonal. En toile de fond de notre étude se dessine une demande accrue de la preuve scientifique en médecine. Afin d'aider le lecteur dans la compréhension des niveaux de preuve à l'œuvre dans les diverses méthodologies d'études, un point statistique est préalablement présenté. Les différentes études qui ont marqué l'histoire du THS sont ensuite exposées par étapes. La

première étape débute dans les années 1930 et se prolonge jusqu'aux années 1980. Elle illustre la difficulté que rencontrent les épidémiologistes qui cherchent à établir la preuve intangible d'une prévalence du cancer du sein sous hormonothérapie. La seconde étape est marquée, à partir du milieu des années 1990, par l'arrivée d'études de plus en plus sophistiquées contestant de façon argumentée l'efficacité d'un THS utilisé en prévention. On observe alors, lors des débats, la prise de position des principaux acteurs qui sont les épidémiologistes, les notables français de la ménopause et les autorités nationales de santé.

3.2.1. Explication de la méthodologie des études épidémiologiques et de la notion de risque.

Avant d'entrer au cœur du sujet des risques du THS successivement identifiés, il est utile de rappeler quelques notions utilisées en épidémiologie. Deux méthodes de recherche en épidémiologie sont présentées parce qu'elles éclairent le concept de 'niveau de preuve' : l'essai randomisé contrôlé et l'étude d'observation. En outre, les résultats des études étant présentés en terme de risque ou de bénéfice relatif à une population témoin, un point statistique sera développé permettant de comprendre la notion de 'risque significatif'.

L'essai randomisé contrôlé (ERC).

Le protocole de l'essai randomisé contrôlé (ERC) est considéré comme l' 'étalon or' des protocoles expérimentaux. L'étude se compose d'une population préalablement sélectionnée par tirage au sort dans la population générale, et répartie en deux groupes d'individus traités et témoins⁵⁹. Souvent, l'essai se déroule en double aveugle, ce qui signifie que ni les patients ni les médecins ne connaissent la répartition des individus dans tel ou tel groupe. Les sujets sont numérotés et les résultats centralisés et analysés par un laboratoire indépendamment des instigateurs qui réalisent l'essai. La rigueur de l'ERC est à la hauteur de sa difficulté de réalisation. « Si le principe en est simple, bien accepté et développé pour les médicaments, dont les résultats sont attendus à court terme et portent sur des complications fréquentes, il est plus difficile à mettre en œuvre pour l'étude d'effets à longs termes ou peu fréquents, car il

⁵⁹ Les individus ' témoins' reçoivent un placebo ou un ancien produit auquel un nouveau traitement est comparé.

nécessite alors la mise en place de très grandes cohortes suivies très longtemps » (G.Bréart, 1999)⁶⁰.

L'étude d'observation, ou étude de suivi.

Les études d'observation, ou études de suivi, couramment réalisées ne requièrent pas la sélection des sujets prenant ou non le traitement. Ce sont des groupes auto-constitués qui sont analysés par le chercheur. Ces groupes reflètent la réalité d'un suivi en population. Les études d'observation comportent potentiellement plusieurs biais difficiles à corriger statistiquement. Par exemple, en population, le médecin sélectionne et écarte du traitement des individus qu'il juge à risque. D'autres biais possibles justifient une préférence des spécialistes pour l'ERC. En même temps, d'autres médecins estiment que l'étude d'observation reflète davantage la réalité de la prise en charge thérapeutique. Généralement cependant, les professionnels qui rassemblent l'information médicale basent leur synthèse sur les ERC. Ces essais n'étant pas toujours disponibles, les professionnels recourent alors les résultats obtenus au cours d'études d'observation avec les résultats des études biologiques disponibles.

La notion de risque.

Mobilisés plus loin, certains termes statistiques, faisant référence à la mesure des bénéfices et des risques d'une molécule, nécessitent une explication préalable. D'abord, l'état initial d'un individu qui n'est pas soumis au traitement est représenté par la valeur '1'. Pour évaluer l'importance du risque ou du bénéfice d'un individu soumis à une thérapeutique, son risque ou son bénéfice est rapporté à cette valeur '1'. Lorsque la mesure obtenue est supérieure à 1, l'individu soumis au traitement est confronté à un risque. Par exemple lorsque la mesure s'élève à 1.24, l'individu traité a un risque relatif (RR) de développer un effet indésirable qui augmente de 0.24 (1- 1.24). Autrement dit, il a 24% de chances supplémentaires de contracter l'effet indésirable comparé à un individu ne prenant pas le traitement. Lorsque la mesure est inférieure à 1 en revanche, elle fait état d'un bénéfice de la thérapeutique. Par ailleurs, le résultat des études comprend souvent une marge d'erreur de 5%, autrement dit, le résultat a 95% d'être correct. Ensuite, selon la marge d'erreur plus ou moins large dans laquelle le résultat se trouve, il s'avère plus ou moins significatif.

⁶⁰ Gérard Bréart, « La ménopause et la santé publique » in Femmes, médecins et ménopauses, 1999, p.30-31

3.2.2. L'évolution de la médecine des preuves : le cas du risque cancérigène des hormones [1930-1970].

La médecine des preuves se développe tout au long du XXe siècle, principalement dans les pays anglo-saxons. L'élévation des exigences concernant l'apport de la preuve touche l'histoire du médicament en général et s'observe, pour le cas qui nous concerne, au niveau de l'utilisation thérapeutique des hormones dont le risque cancérigène a toujours été supposé.

Les suspicions à l'égard d'un effet cancérigène des hormones remontent au début du siècle avec des études animales, en passant par le grand débat américain autour du risque de cancer de l'endomètre engendré par l'administration d'œstrogènes seuls au milieu des années 1970. Pour autant, ces résultats ne suscitent pas de remise en question des recommandations formulées par les notables français de la ménopause ou par des autorités de santé, et ce pour plusieurs raisons : 1) les résultats des études animales du début du XXe siècle sont déclarés biaisés par les dosages trop importants d'œstrogènes et par le choix de cobayes naturellement prédisposés à la survenue d'un cancer ; 2) les études publiées à partir de 1975 au sujet du risque de cancer de l'endomètre concernent quant à elles un mode d'administration d'œstrogènes sans progestatif, mode qui est rarement utilisé en France ; 3) les protocoles d'études s'affinent dans les années 1970-1980 afin de rendre les résultats moins discutables. Néanmoins les premières études ne sont pas assez larges, et nombreuses sont celles dont les résultats ne sont pas significatifs.

Les résultats contestés des études animales du début du XXe siècle.

En France, le professeur en physiologie de la reproduction, Louis Lacassagne, administre des extraits d'ovaires à des souris et montre en 1939 le lien entre l'utilisation thérapeutique des hormones et l'apparition de cancers. Au cours des années 1960, le docteur Wilson fait preuve de scepticisme à l'égard des accusations fondées sur ces seules expérimentations animales. L'opposition du docteur américain aux conclusions précédemment présentées peut être énoncée en trois points de contestation : 1) le choix des cobayes ; 2) le dosage administré ; 3) ses propres observations cliniques rassemblées après administration de traitements purifiés.

Premièrement, les souris expérimentées par le professeur Lacassagne sont reconnues pour développer des cancers de manière spontanée. Aux dires du docteur Wilson, « les cancers seraient sans doute apparus sous aspirine, ou autres médicaments inoffensifs » (Wilson, 1966)⁶¹. Par ailleurs, il ajoute que la taille des cobayes ne justifie pas les dosages administrés. En effet, « déjà prédisposées naturellement au cancer, les souris étaient traitées durant un quart de leur existence. Il aurait été simplement impossible d'administrer proportionnellement un tel dosage à des êtres humains, quant bien même le traitement aurait duré vingt ans »⁶². Le docteur Wilson poursuit enfin en modérant les propos de ceux qui mettent en parallèle la situation « de souris sous overdose d'œstrogènes pendant la majeure partie de leur vie » et une situation médicale normale au cours de laquelle sont administrés des médicaments purifiés, thérapeutiques qui n'existaient pas encore sous cette forme à l'époque des études animales dénoncées. Pour le docteur Wilson au contraire, « des preuves de plus en plus solides vont dans le sens d'un effet préventif des œstrogènes sur les cancers du sein et les cancers génitaux »⁶³. Au cours de l'activité de consultation du docteur Wilson, celui-ci observe qu'aucune des 304 femmes prenant le traitement n'a déclaré de cancer du sein, alors que les statistiques disponibles comptabiliseraient 18 cas de cancers pour des femmes non-traitées⁶⁴. L'effet protecteur du cancer de l'endomètre, découvert par le docteur Wilson, s'explique, selon lui, par l'activité desquamatoire du progestatif associé à l'œstrogène. Selon les propos du docteur, le flot de sang menstruel agit comme « une sorte de bain interne, qui nettoie la paroi utérine »⁶⁵.

Des études américaines peu adaptées au cas français.

Pour des raisons médicales identifiées précédemment, les médecins américains traitent les femmes ménopausées par une administration d'œstrogènes seuls. Ils s'éloignent cependant des propositions de traitement rédigées par le docteur Wilson en traitant également progressivement, sans ajouter de progestatifs, des femmes américaines ménopausées ayant conservé leur utérus. Après quelques années de suivi, plusieurs études publiées en 1975 confirment, en les nuancant, les propos du docteur Wilson : l'adjonction du progestatif

⁶¹ Wilson R.A., Feminine forever, New-York, M.Evans 1966, p.160

⁶² op. cit. p.161

⁶³ op. cit. p.67

⁶⁴ Wilson RA « The roles of estrogen and progesterone in breast and genital cancer » JAMA 182, 327-331 (oct 27) 1962

⁶⁵ Wilson R.A., Feminine forever, New-York, M.Evans 1966, p.67

corrige l'effet cancérigène des œstrogènes sur l'endomètre, davantage qu'il ne protège dans l'absolu contre sa survenue⁶⁶.

Outre-Atlantique, l'annonce des résultats sur le cancer de l'endomètre apparu sous oestrogénothérapie suscite l'émoi puisque, au moment de leur diffusion, environ 15% des femmes sont traitées pour leur ménopause. Plus grave, parmi les femmes traitées par œstrogènes seuls, certaines ont conservé leur utérus et sont donc susceptibles de contracter un cancer. Contrairement au cas précédant des études animales où la critique portait sur la méthode, l'élément ici souligné implique une réflexion autour de la formule thérapeutique utilisée. Suite aux résultats obtenus en 1975, les médecins français et étrangers s'accordent sur la nécessité d'employer l'œstrogène en association au progestatif chez les femmes non hystérectomisées⁶⁷.

En France, l'événement n'est pas vécu de manière dramatique pour plusieurs raisons. D'abord parce que ce sont au total 3 à 6% des femmes ménopausées seulement qui sont traitées à cette époque. Ensuite parce que les médecins français sont familiers d'une utilisation des progestatifs. Dès les années 1960, les netteriens utilisent les progestatifs pour rectifier des anomalies hormonales. Le docteur Netter déclare d'ailleurs ne pas être remis en question, ni dans son jugement, ni dans sa pratique, par les résultats des études publiées à partir de 1975.

« Selon mon expérience personnelle, je peux dire que l'administration d'œstrogènes *seuls* provoque des hyperplasies souvent pseudo-cancéreuses de l'endomètre, du moins à la longue, mais je n'en ai jamais vu se transformer en cancer. »

(Netter A. Vaincre sa ménopause, 1981, p.176)

De leur côté, les notables mauvais-jarvisiens considèrent, à l'instar du docteur Wilson, que certaines catégories de progestatifs assurent une protection de l'utérus tout comme une prévention des maladies bénignes du sein⁶⁸.

⁶⁶ Quint B.C., *Changing patterns in endometrial adenocarcinoma*. American Journal of Obstetric Gynecology, 1975, p. 498-501. Smith D.C. et coll., *Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma*. New England Journal of medicine, 1975, p. 1167-1170. Ziel H.K. et coll., *Increased risk endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens*. New England Journal of Medicine, 1975, p. 1167-1170.

⁶⁷ C'est à dire les femmes qui ont conservé leur utérus.

⁶⁸ Dominique Bureau, Geneviève Plu-Bureau et Jean-Christophe Thalabard. « L'évaluation économique des traitements médicaux : Méthodes et enjeux » In : Economie et statistique. N°266, 1993, pp. 65-75. Notons que cette même étude économique démontre que le THS n'est néanmoins pas intéressant au niveau préventif, comme observé précédemment en page 47 du rapport.

Utilisation paisible d'une combinaison 'à la française'.

Dans les années 1980, apparaissent les premiers résultats des études américaines concernant le traitement hormonal combiné, tel qu'il est utilisé en France⁶⁹. Bien que ces études ne soient pas encore d'une rigueur inégalable, les résultats plutôt encourageants confortent les acteurs dans la voie d'une utilisation longue du THS en prévention.

L'étude de cohorte de 1983⁷⁰ fait état d'un risque relatif de 0.3⁷¹. Autrement dit, les résultats statistiquement significatifs expriment un effet légèrement préventif de l'administration du THS sur le cancer du sein. L'étude suivante publiée en 1988 aurait été davantage prise au sérieux si ses résultats avaient été significatifs puisqu'il s'agit d'une étude cas-témoin dont le risque relatif s'élève à 1.36⁷². Une étude publiée en 1989 parvient à un risque relatif important de 4.4⁷³. Il s'agit cependant d'une étude de cohorte dont la marge d'erreur, comprise entre 0.9 et 22.4, rend le résultat peu fiable.

A la fin des années 1980, les médecins ne disposent donc pas de résultats permettant de conclure au risque supérieur de contracter un cancer du sein chez les femmes traitées par œstroprogestatifs⁷⁴.

3.2.3. Premières études jugées sérieuses dans le cadre de la prise en charge thérapeutique française.

Les premières études alarmantes, au regard du cas français, n'apparaissent pas avant le milieu des années 1990. Après l'événement de 1975, les médecins américains tendent à utiliser le plus souvent le traitement combiné d'œstrogènes associés aux progestatifs. Si bien que les résultats des études américaines, montrant les effets délétères du THS utilisé sur le long terme, sont pour la première fois véritablement pris au sérieux.

⁶⁹ Il n'en demeure pas moins que le contenu des produits utilisés en France et aux Etats-Unis reste différent.

⁷⁰ Gambrell R.D. Jr and coll., *Decreased incidence of breast cancer in postmenopausal estrogen-progestogen users*. *Obstet. Gynecol.*, 1983 ; 62 : 435-43

⁷¹ En dépit de ce que le terme générique de 'risque relatif' laisse entendre, il s'agit bien là d'un 'bénéfice relatif' de la molécule, la valeur 0.3 étant inférieure à la valeur 1 (cf. 'La notion de risque' dans la partie 3.2.1.).

⁷² Ewertz M., *Influence of non-contraceptive exogenous and endogenous sex hormones on breast cancer risk in Denmark*. *In. J. Cancer.*, 1988, 42 : 832- 838

⁷³ Bergkvist L. and coll., *Prognosis after breast cancer diagnosis in women exposed to estrogen and estrogen-progestin replacement therapy*. *Am. J. Epidemiol.*, 1989, 130, 2 : 221-228

⁷⁴ L'œstroprogestatif est une combinaison d'œstrogène et de progestatif.

Risque de cancer du sein : l'Agence Européenne réagit.

L'étude américaine de 1995 représente la première étude d'observation inquiétante. Elle est suivie d'une méta-analyse britannique qui regroupe 51 études de suivi en 1997. Les deux études renforcent les inquiétudes au sujet du cancer du sein, notamment parce qu'elles concernent le mode d'administration combiné utilisé en France.

Les résultats de l'étude entreprise en 1995 sur le traitement combiné sont pour la première fois statistiquement significatifs. Cette étude de cohorte américaine, dite « des infirmières de Boston », parvient à un risque relatif de 1.41 avec une marge d'erreur, comprise entre 1.15 et 1.74, dont les valeurs confirment le risque supérieur de cancer du sein sous œstroprogestatifs⁷⁵. En outre, l'étude des infirmières de Boston suscite un engouement médiatique fort avec, entre autres, la couverture de l'événement par le journal *Paris Match* le 15 juin 1995.

La méta-analyse publiée en 1997 confirme ces résultats qui concernent aussi bien l'administration d'oestrogènes seuls que celle par œstroprogestatifs⁷⁶. Selon la méta-analyse, les deux formes de traitements (œstrogènes seuls et œstroprogestatifs) entraînent un risque sensiblement supérieur de contracter un cancer du sein par rapport aux femmes non-traitées.

Le fait qu'il soit question en 1995 d'une étude d'observation, et en 1997 d'une méta-analyse regroupant des résultats d'étude dont la qualité n'est pas homogène, exacerbe la contestation des résultats. Ce sont les notables de la ménopause qui font en particulier part de leur scepticisme. Ils insistent sur les nombreux effets bénéfiques du THS préventif qui, selon eux, compensent la prévalence, jugée minime et incertaine, de contracter un cancer du sein sous THS. Les autorités européennes de santé adoptent un point de vue différent, puisque le Résumé des Caractéristiques Principales des nouveaux produits (RCP) comprendra dorénavant une mise en garde de la prévalence du cancer du sein au bout de quatre années de suivi. Les notices des anciens produits seront à leur tour progressivement révisées⁷⁷. En

⁷⁵ Colditz MH et coll. *The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women*. *New England Journal of Medicine*, 1995, 332, 1589-1593

⁷⁶ Beral, Valérie. *Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 womens with breast cancer and 108 411 womens without breast cancer*. *Lancet*, 1997, p. 1047-1059.

⁷⁷ Voir l'une des révisions d'un RCP au niveau européen en annexe 4.

revanche, les Etats-Unis attendront confirmation de l'essai randomisé dénommé la *WHI study* dont les résultats sont initialement attendus pour 2005.

« Le problème, c'est qu'au niveau de ce traitement de la ménopause, l'Agence Européenne essaye de faire un SPC (Summary of Principal Characteristics) qui se trouve dans l'information du Vidal. C'est un ensemble d'informations à disposition du médecin sur les produits, et l'Europe tente de faire - pour les traitements de la ménopause - quelque chose d'harmonieux dans les pays européens, pour avoir des informations similaires. Ils travaillent sur un document standard. Les produits enregistrés récemment ont cette information standard. Mais je ne sais pas s'ils ont eu le temps de réactualiser les produits plus anciens. Les textes ont été publiés à une époque où cela n'existait pas. Or il faut un certain temps au niveau des autorités qui doivent rentrer en concertation avec les laboratoires. ... Ils reprennent le résultat du *Lancet*, étude faite par le groupe de Béral d'Oxford. Ils ont fait paraître une méta-analyse de tous les résultats des études précédentes avec une ré-analyse des données des patientes. ... Ce qui a amené à mettre une phrase qui résume ceci, ce qui n'a pas eu de retentissement aux Etats-Unis. La Food and Drug Administration n'a pas repris les résultats de l'analyse dans l'indication de leurs produits. »

(Laboratoire, 67)

Alors que l'administration sur le long terme du THS en prévention des maladies dues au vieillissement rassemble de nombreux partisans à fin des années 1990, les études entreprises en contestent dès lors la pertinence.

Risques cardio-vasculaire et thromboembolique : les épidémiologistes retiennent l'attention sur les biais.

Dans la deuxième moitié des années 1990, les espoirs tournent principalement autour des protections osseuse et cardio-vasculaire. Or, les nouveaux résultats pourraient à terme faire pencher la balance du côté des risques d'une utilisation longue du THS, remettent en question l'avantage d'un THS en prévention des maladies du vieillissement.

Plusieurs études, publiées en 1996 dans un numéro spécial du *Lancet*, laissent perplexe au sujet des thromboses dont seraient victimes les femmes traitées⁷⁸. Le risque de phlébite serait multiplié par deux chez les femmes sous traitement hormonal comparées aux femmes non-traitées.

Ensuite en 1998, contre toute attente, l'essai randomisé et contrôlé (ERC) dénommé la *HERS Study*, prouve le risque cardio-vasculaire du THS parmi une population de femmes déjà malades. Les notables de la ménopause expliquent que ces résultats issus d'une population

⁷⁸ Daly E, Vessey MP. Et coll. *Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. And, Case-control study of venous thromboembolism disease and use of hormone replacement therapy. Lancet*, 1996, 348, 977-980. Jick H. and coll. *Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal estrogens. Lancet*, 1996, 348 : 981-983. Grodstein F., Stampfer MJ and coll. *Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. Lancet*, 1996, 348 : 983-987

particulière ne peuvent être généralisés à l'ensemble des femmes suivies. A l'opposé, les épidémiologistes prennent ces résultats très au sérieux. Pour eux, la *HERS Study* témoigne du potentiel biais de sélection qui s'opère dans les études de suivi sur lesquelles reposent, jusqu'à présent, les croyances en des vertus cardio-vasculaires protectrices du THS.

« Il y a encore des articles qui viennent de sortir et qui remettent en question les traitements hormonaux. Mais avant, des enquêtes d'observation et des essais contrôlés ont été faits. Dans le bouquin [Femmes, médecins, ménopauses, 1999⁷⁹], sur le risque cardio-vasculaire, tout ce qu'on avait étaient des enquêtes où on laissait les femmes décider qu'elles se traitent ou ne se traitent pas, et on vérifiait. Chez les femmes traitées, on remarquait qu'elles avaient deux fois moins d'accidents cardio-vasculaires. Mais on sait, avant même que les femmes se traitent, qu'elles sont différentes de celles qui ne se traitent pas. Celles qui étaient sous traitement étaient à plus bas risque que les autres. Ce qui explique qu'il y ait moins d'accidents. Donc on a toujours remis en cause cet effet. »

(Epidémiologiste, 18)

L'enjeu autour de la preuve du risque cardio-vasculaire du THS est important. Si, contrairement aux attentes d'une prévention cardio-vasculaire, les épidémiologistes montrent que le traitement engendre des effets cardio-vasculaires délétères, le THS sera évidemment moins désirable au niveau de ses effets préventifs.

Deux dernières études contestant la valeur préventive du THS.

Deux études successives confirment finalement le risque de cancer du sein, en 2000 puis en 2002. De plus, la dernière étude publiée en 2002 infirme définitivement les prédictions d'une protection cardio-vasculaire du THS. Elle identifie par ailleurs clairement un risque thromboembolique et annule les espoirs formulés autour de la maladie d'Alzheimer.

Publiée dans le *JAMA* en janvier 2000, la première des deux études s'intéresse à l'effet comparé des œstrogènes et des œstroprogestatifs⁸⁰. La prévalence du cancer du sein identifié chez les femmes traitées n'est pas une surprise. Si ses résultats sont rapportés dans la presse de manière fracassante, c'est surtout parce qu'ils montrent que la combinaison œstroprogestative augmente davantage le nombre de cancer du sein qu'une administration d'œstrogènes seuls. L'étude remet directement en question l'hypothèse mauvais-jarvisienne et wilsonnienne d'une protection mammaire de la progestérone.

« L'étude du *JAMA* ne montre rien de plus. C'est simplement l'inverse du courant de pensée de l'Ecole Mauvais-jarvis qui pense que les progestatifs ont un effet protecteur au niveau mammographique. »

(Laboratoire, 65)

⁷⁹ Femmes, médecins et ménopauses, 1999, 186 p.

L'étude américaine de la *Women's Health Initiative (WHI)* publiée 2002 va plus loin dans ses conclusions et dans ses implications⁸¹. Son lancement aux Etats-Unis en 1997, précède la publication des résultats de la *HERS study* en 1998. Alors que la *HERS study* s'intéressait au risque cardio-vasculaire des femmes traitées déjà malades (en prévention secondaire), la *WHI Study* réalisée sous l'impulsion d'un mouvement féministe américain, vérifie l'effet cardio-vasculaire protecteur du THS chez des femmes saines (prévention primaire). L'étude est un essai randomisé contrôlé (ERC) réalisé sur 16 608 femmes post-ménopausées, non hystérectomisées, âgées de 50 à 79 ans pendant 8,5 ans. Les utilisatrices étudiées sont recensées entre 1993 et 1998 dans 40 cliniques américaines. Les produits administrés en double aveugle consistent, pour 8506 femmes en une combinaison d'œstrogènes conjugués équins ('Premarin') et de médroxiprogesterone acétate (MPA), et pour les 8102 autres femmes, en l'administration d'un placebo. Après deux années de suivi, des résultats préliminaires sont annoncés dans le *Washington Post*. Ils ne sont pas encourageants au niveau du risque cardio-vasculaire.

« Pour les essais *WHI*, le *Washington Post* daté du 3 avril 2000 donne les résultats préliminaires à deux ans. Ils ont un excès de malades dans la première et la deuxième année. Ce qui est extraordinaire, c'est qu'ils ont envoyé une lettre à toutes les femmes pour les prévenir, au risque de faire capoter le suivi du traitement. Et puis c'est bizarre de faire passer ces résultats dans le *Washington Post* avant de l'adresser à une revue scientifique, non ? Vous ne trouvez pas cela bizarre ? Et bien, figurez-vous que suite à ça, j'ai été contacté par un laboratoire dont je tairai le nom. Vous pensez bien, les industriels voyant ça publié dans le *Washington Post* se sont dit "dans un mois, c'est dans *Le Monde* !" Du coup, ils ont eu la trouille et ils voulaient me contacter pour former un groupe d'experts avant que la presse ne s'empare de la chose... Quand on dit que les femmes traitées sont susceptibles d'avoir moins d'infarctus au bout de 20 ans, de dire que c'est bon pour le cœur, il faut des essais pour affirmer que c'est vrai. Ainsi, l'étude de 1998 "*HERS*" porte sur 3000 femmes aux antécédents, qui ont été tirées au sort. ... Là c'est une étude à prendre au sérieux. De même, s'il existe des problèmes de cancer du sein, il faut chercher ... Pleins d'études faites sur le THS montrent l'effet bénéfique du THS au niveau du myocarde. Le 1^{er} essai ne montrait rien de tel. Le 2^e essai de la *WHI*, montre ces résultats préliminaires. »

(Epidémiologiste, 16)

Après cinq années de suivi, le conseil de contrôle et de sûreté recommande, le 31 mai 2002, de stopper l'essai trois ans avant échéance. L'étude de la *WHI* montre une prévalence significative des cancers du sein, des thromboses et des maladies cardiovasculaires chez les femmes traitées par combinaison oestroprogestative. Seul le bras des femmes utilisant les œstrogènes seuls continue d'être étudié, aucun résultat n'ayant été jugé suffisamment délétère. Au sein du bras considérant les effets du traitement combiné, les résultats négatifs sont importants. L'excès de risque absolu inclus dans l'index global représente 20 cas pour 10 000

⁸⁰ Schairer C. and coll., *Menopausal Estrogen and Estrogen-Progestin Replacement Therapy and Breast Cancer Risk*. *Journal of American Medical Association*, 26 janvier 2000, p.485-489.

femmes-années. Après un suivi moyen de 5.2 années parmi les femmes américaines post-ménopausées en bonne santé, les auteurs de l'étude concluent clairement que les risques de santé excèdent les bénéfices.

Tableau (6) Résultats de l'étude WHI, juillet 2002

	THS combiné (n =8506)	Placebo (n =8102)	Risque relatif du THS	Risque absolu / 10 000 personnes par an
Risque cardiovasculaire				
Infarctus du myocarde	164	122	1.29 (1.02-1.63)	+ 7
Accident cardiovasculaire cérébral	127	85	1.14 (0.07-1.85)	+ 8
Embolie Pulmonaire	70	31	2.13 (1.39-3.25)	+ 8
<i>Total</i>	<i>694</i>	<i>546</i>	<i>1.22 (1.09-1.36)</i>	
Cancer				
Sein	166	124	1.26 (1.00-1.59)	+ 8
Colon	45	67	0.63 (0.43-0.92)	- 6
<i>Total</i>	<i>502</i>	<i>458</i>	<i>1.03 (0.90-1.17)</i>	
Fractures				
Col du fémur	44	62	0.66 (0.45-0.98)	- 5

Plusieurs articles issus de la *WHI study* sont publiés au cours des deux années suivant l'étude. Ils contestent systématiquement les vertus attribuées au THS. Un article publié le 8 mai 2003 conclut que chez les femmes ménopausées étudiées, le traitement oestroprogestatif n'a pas d'effet significatif positif sur la qualité de vie⁸². Un article extrait des données de la *WHI* conclut le 27 mai 2003 que le traitement ne prévient pas la maladie d'alzheimer, il augmente au contraire la survenue des démences chez les femmes traitées⁸³. Couronnement des désagréments identifiés par les investigateurs de l'étude, une étude publiée le 25 juin 2003 dans le *JAMA* observe que les cancers du sein advenus sous THS sont plus graves et difficiles à soigner que les cancers qui se développent chez des femmes non-traitées⁸⁴. Les résultats de la *WHI Study*, ainsi que plus ponctuellement les études publiées depuis 1995, annulent un à un les intérêts d'une administration préventive du THS déclarés par les notables de la ménopause.

⁸¹ Writing group for the Women's Health Initiative investigators. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women*. *JAMA* 2002; 288 : 321-333

⁸² Writing group for the Women's Health Initiative investigators. *Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life*. *NEJM*, 2003; 348 : 1839-54

⁸³ Sally A. Shumaker; Claudine Legault; Stephen R. Rapp; Leon Thal; Robert B. Wallace; Judith K. Ockene; Susan L. Hendrix; Beverly N. Jones, III; Annlouise R. Assaf; Rebecca D. Jackson; Jane Morley Kotchen; Sylvia Wassertheil-Smoller; Jean Wactawski-Wende. *Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial*. *JAMA*. 2003;289:2651-2662.

⁸⁴ Christopher I. Li; Kathleen E. Malone; Peggy L. Porter; Noel S. Weiss; Mei-Tzu C. Tang; Kara L. Cushing-Haugen; Janet R. Daling. *Relationship Between Long Durations and Different Regimens of Hormone Therapy and Risk of Breast Cancer*. *JAMA*. 2003;289:3254-3263.

Dans un paysage médical changeant au cœur duquel les méthodes de recherche sont de plus en plus rigoureuses, les résultats des études épidémiologiques qui mettent en exergue les risques du THS utilisé en prévention sont sérieusement discutés. Paradoxalement cependant, alors même que des équipes d'épidémiologistes, soucieuses de rigueur, publient des résultats décourageants au cours des années 1990, le marché des traitements hormonaux ne cesse de croître, avec une sortie sur le marché particulièrement exponentielle des produits. Les différents THS disponibles, essentiellement indiqués dans la prise en charge des symptômes immédiats sont, pour la plupart, autorisés en prévention des maladies osseuses. Autrement dit, ils nécessitent une administration sur le long terme. Cette administration au long cours du THS est justement remise en question par les études les plus récentes. Il faudra toutefois attendre 2002 que les résultats de la *WHI Study*, étude randomisée et contrôlée, soient jugés suffisamment solides pour alerter les autorités françaises de santé.

3.3. La mobilisation des notables de la ménopause netteriens, le silence relatif des mauvais-jarvisiens.

Au cours des périodes de désaccords publics plusieurs types d'argumentation se côtoient⁸⁵. De nombreuses interventions tentent de dédramatiser l'information, ce qui fait émerger le débat entre les personnes convaincues que les résultats épidémiologiques des études doivent être pris au sérieux et ceux qui font confiance aux vertus qu'ils déclarent être associées au THS. Parmi ces derniers, essentiellement représentés par les notables mauvais-jarvisiens et netteriens, la différence de mobilisation et d'argumentation est remarquable. Les netteriens s'organisent, principalement au travers de l'Association Française pour l'Etude de la Ménopause (AFEM) et prennent systématiquement la parole après chaque étude qui remet en cause l'utilisation préventive du THS. Au contraire, les mauvais-jarvisiens, principalement endocrinologues dans le service de l'hôpital Necker, réagissent rarement. Ils le font principalement lorsque leurs hypothèses, au sujet des bénéfices de la voie extra-digestive et de certains progestatifs, peuvent être valorisées. De nombreux notables sont la courroie de transmission de l'information médicale que les firmes pharmaceutiques n'ont pas le droit de prononcer publiquement. Malgré le contrôle relatif de l'information médicale par leur groupe d'appartenance, certains notables déploient des argumentations qui s'écartent parfois des

⁸⁵ Le tableau de l'annexe 5 restitue en détails les événements et les argumentations produites, par les notables et les autorités de santé, après la publication des études controversées.

informations validées par les revues scientifiques, la transforment ou détournent le débat de son intérêt purement scientifique.

3.3.1. Les prises de position des acteurs lors des désaccords publics.

En dehors de procédés discursifs qui débordent - finalement rarement - les fondements d'une véritable argumentation scientifique, les notables font généralement preuve de démonstrations argumentées et persuasives qui reflètent les positions de leur milieu d'appartenance. Ces argumentations évoluent à mesure que les données de la science s'affinent. Les notables netteriens apparaissent être les plus organisés pour mener le débat, principalement grâce à l'existence de l'Association Française d'Etude pour la Ménopause (AFEM). Les notables mauvais-jarvisiens, quant à eux, n'interviennent que lorsque leurs hypothèses peuvent être valorisées. Les firmes pharmaceutiques, enfin, ont peu de marge de manœuvre durant le débat. Elles s'en remettent généralement aux interventions des notables et à leur propres réseaux de visiteurs médicaux.

L'évolution de l'information médicale des netteriens.

Les notables netteriens de la ménopause se rassemblent pour la plupart au sein d'une association créée en octobre 1979 : l'Association Française pour l'Etude de la Ménopause (AFEM). Les buts de l'association consistent en l'étude « des conséquences physiologiques et pathologiques de la ménopause »⁸⁶. Sa création permet de reconnaître un phénomène médical et d'évaluer les moyens médicaux de sa prise en charge. Entre autres, les membres de l'association créent un journal, motivent la réalisation d'études et organisent des journées annuelles qui comptaient en 2002 plus de 2500 inscrits. En pratique, et surtout après la publication des premières études qui contestent l'innocuité du THS, les activités de l'AFEM s'étendent à la diffusion de plusieurs brochures à destination des patientes et des médecins.

A l'analyse des différentes brochures que publie l'association, l'année 1999 semble marquer une étape importante pour la démonstration de l'efficacité du THS par les membres de l'AFEM. Est-ce l'arrivée d'un juriste du 'sou médical' qui entraîne cette évolution ? En effet,

⁸⁶ Par la suite en avril 1986, la Société Française de Gynécologie Obstétrique et Psychosomatique incitera à considérer le versant psychologique de la prise en charge des femmes ménopausées.

le juriste intervient lors des Journées de l'association pour informer les médecins des risques médico-légaux qu'ils encourent s'ils désinforment leurs patientes. Il rappelle aux médecins prescripteurs leur devoir de transparence vis à vis de l'information à donner aux patientes. Le juriste conseille aux médecins de s'en tenir aux informations contenues dans les brochures éditées par l'AFEM et de ne pas devenir trop précautionneux, car toute attitude prudente - qui n'est actuellement pas requise - pourrait devenir à terme une procédure légale⁸⁷.

A partir du contenu des brochures publiées par l'AFEM, l'évolution des arguments que nous avons restitués dans le tableau 6 semble plutôt être le reflet des nouvelles données établies par les équipes d'épidémiologistes. Quelle que fut la source de ce tournant dans le traitement de l'information médicale par les membres de l'AFEM, les rectificatifs apportés pour une conformité des actes cliniques aux données actuelles de la science apparaissent successivement en 1999 puis en 2000.

Tableau (6) : Evolution des argumentaires contenus au sein des brochures publiées par l'AFEM à destination du grand public.

Arguments constants depuis 1998	Rectificatifs pour 1999	Rectificatifs pour 2000-2002
Qualité de vie, prévention du vieillissement cutané, troubles urinaires, vagin et vulve, respect du poids, prévention de l'ostéoporose	Idem	Idem
S'il ne diminue pas, le risque d'accidents vasculaires cérébraux n'augmente pas non plus. Globalement la mortalité des femmes traitées est diminuée notamment grâce à la réduction des maladies cardiovasculaires ⁸⁸ .	Diminution de 50% de la survenue des maladies cardiovasculaires.	On « espère la diminution [comprise entre 30 et 50%] d'un risque dont la confirmation définitive ne sera pas apportée avant 2005 », avec les résultats de l'étude WHI, mais les produits étudiés aux Etats-Unis sont différents de ceux utilisés en France.
Le risque de thrombose peut être réduit avec les oestrogènes naturels de la ménopause.	Idem	Alternative d'un traitement par voie nasale ou cutanée pour ces femmes à risques.
	Une « protection des fonctions intellectuelles, de la mémoire en particulier, semble devoir être retenue ».	Une « protection des fonctions intellectuelles, de la mémoire en particulier, semble pouvoir être espérée ».
Cancer du colon diminué de 50%, et risque de cancer de l'utérus évité par adjonction d'un progestatif.	Idem	Idem
		Le risque de cancer du sein augmente légèrement au-delà de 5 années de traitement : effet dose ou effet du dépistage, ou stimulation des tumeurs préexistantes.
Les alternatives qui existent ne sont globalement pas si efficaces que le THS.	Mais il existe des traitements locaux et traitements sur l'os.	Les Phyto-estrogènes, comme la DHEA, n'ont pas démonté leur efficacité. Il peut être intéressant d'ajouter au THS de la vitamine D et du calcium.

⁸⁷ En effet, le juriste déclare par exemple aux journées de l'AFEM de 2002 qu'il n'est pas nécessaire au médecin de faire signer par sa patiente un papier justifiant l'information qui lui a été donnée. Il s'agit simplement de préciser dans le dossier médical la date de la consultation et le contenu de l'information transmise.

⁸⁸ Grodstein F. and al. *Post-menopausal hormone replacement therapy and mortality*. NEJM 1997, 336, 1769-75

Plus prudents après 1999, les notables netteriens de la ménopause soulignent davantage les contre-indications et les précautions d'usage du THS. Par rapport aux écrits affirmatifs de 1998, en 2000 les notables mettent en avant le statut hypothétique des informations sur le bénéfice cardio-vasculaire et la protection de la démence. Ils parlent davantage d' « espoir » que de données formellement établies, tout en continuant d'affirmer, malgré tout, que la mortalité globale est diminuée en raison d'une protection cardio-vasculaire.

En 1998, la mortalité des femmes traitées est diminuée notamment grâce à la réduction des maladies cardiovasculaires.

En 1999, les écrits précisent que le THS réduit le risque cardio-vasculaire de moitié et que la « *protection des fonctions intellectuelles, de la mémoire en particulier, semble devoir être retenue.* »

En 2000, on « espère la diminution [comprise entre 30 et 50%] d'un risque cardiovasculaire dont la confirmation définitive ne sera pas apportée avant 2005 », et la « *protection des fonctions intellectuelles, de la mémoire en particulier, semble pouvoir être espérée.* »

En 2000, sont pris en compte les résultats de l'étude de Schairer concernant la légère prévalence du cancer du sein sous THS combiné. Les notables précisent néanmoins qu'un éventuel biais d'interprétation peut être à l'œuvre. Ils argumentaient déjà de la même manière après publication des résultats de l'étude de Colditz en 1995⁸⁹ et de ceux de la méta-analyse de 1997⁹⁰. En résumé par rapport à ce risque de cancer du sein, les notables pensent que les femmes traitées ont un meilleur pronostic de survie car elles sont régulièrement consultées et leurs tumeurs potentielles sont visibles à un stade moins avancé que celles des femmes non-traitées. Par ailleurs après l'arrêt du traitement l'augmentation du risque disparaît.

Dernière évolution remarquable après 2000, les notables de la ménopause - autrefois intéressés de manière quasi-exclusive au THS, proposent un éventail thérapeutique élargi des produits de la ménopause. Ils restent cependant prudents à l'égard de ces nouveautés dont l'efficacité n'a pas encore été totalement prouvée. Enfin, timidement, les notables de l'AFEM, principalement netteriens, prennent finalement en considération l'hypothèse mauvais-jarvisienne d'une meilleure tolérance aux voies transdermiques des femmes à risques thromboemboliques.

⁸⁹ Colditz MH et coll. *The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women.* *New England Journal of Medicine*, 1995, 332, 1589-1593.

⁹⁰ Beral, Valérie. *Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 womens with breast cancer and 108 411 womens without breast cancer.* *Lancet*, 1997, p. 1047-1059.

La prise de parole opportuniste des mauvais-jarvisiens.

Les notables de la ménopause mauvais-jarvisiens (endocrinologues de la reproduction principalement), finalement restés discrets durant les premières années de publication des études remettant en question les vertus réelles ou supposées du THS, interviennent particulièrement au moment où leurs hypothèses peuvent être mises en valeur.

Ainsi en 1998, lorsque pour la première fois une étude randomisée démontre que le THS n'a pas les effets cardio-vasculaires bénéfiques attendus, les endocrinologues mauvais-jarvisiens en profitent pour mettre en avant, auprès des autorités de santé, l'avantage d'une administration de voies transdermiques qu'ils supposent être moins délétères. Une journée d'expertise organisée à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) vise à évaluer cette hypothèse. Les membres de l'agence y déclarent pour conclure, qu'en ce domaine, aucune donnée n'existe actuellement pour démontrer la supériorité des voies transdermiques par rapport aux comprimés. Les mauvais-jarvisiens restent toutefois convaincus que les autorités de santé ont fait des erreurs, particulièrement en autorisant la mise sur le marché de nombreux comprimés hormonaux durant la dernière décennie, sous prétexte de satisfaire la demande de prise en charge thérapeutique au cas par cas.

« Les Américains, ils sont plutôt pour la voie orale. C'est plus simple. En France, les gens ont plus été influencés par l'Ecole de Mauvais-Jarvis et la préférence pour la voie extra-digestive. Mais ça, c'était à un moment où on avait, en tout et pour tout 3% de femmes traitées. Maintenant que le traitement s'est démocratisé, c'est la voie orale qui a pris le dessus. L'influence de l'Ecole de Mauvais-Jarvis a perdu de son influence, et l'influence [des membres de l'AFEM] a cru. »

(Endocrinologue, 12)

La seconde tentative des notables mauvais-jarvisiens pour faire admettre leur hypothèse a lieu après la publication des résultats de la *WHI* entre 2002 et 2003. Dans un article du journal *Le Monde* publié le 9-10 février 2003, le professeur Frédérique Kuttann, successeur du professeur Pierre Mauvais-Jarvis à la tête du service d'endocrinologie de l'hôpital Necker, espère que « *l'émotion suscitée permettra peut-être de mener des recherches indispensables* ». Le professeur y développe par ailleurs l'idée selon laquelle les produits administrés par voie orale ont des effets pro-coagulants, que les œstrogènes administrés soient naturels ou non. Elle conclut l'article en déclarant que les voies transdermiques utilisées en France améliorent la survie des patientes qui les utilisent.

Le docteur de Lignières confirme cette hypothèse lors d'une communication au congrès européen de l'EMAS du 24 au 28 mai 2003. Il ajoute que le taux d'estrone contenu dans les voies transdermiques étant plus faible, la molécule atteindrait moins les cellules cibles telles que celles que contiennent le sein ou l'endomètre.

Contrairement aux notables netteriens, les notables de la ménopause mauvais-jarvisiens restent fidèles à leurs hypothèses et interviennent très peu durant les désaccords successifs.

L'action restreinte des firmes pharmaceutiques durant le débat.

Les firmes pharmaceutiques productrices du THS, ne sont de leur côté pas autorisées en France à promouvoir directement leur produit dans la presse. Formuler leur point de vue en public lorsqu'il existe un désaccord leur semble également mal venu.

Malgré un silence apparent, la plupart des firmes pharmaceutiques françaises s'opposent aux résultats pris en compte au niveau des agences françaises et européennes. Leurs représentants estiment que les résultats sont dus à la qualité du progestatif utilisé par les chercheurs américains.

« Quant aux progestatifs associés aux œstrogènes dans les comprimés, les uns ont un effet moins négatif pour la femme, les uns sont plus androgènes que les autres et provoquent des affections cardio-vasculaires. Du point de vue physiologique, la femme ménopausée devient comme un homme, et l'androgène augmente ce risque. Le médroxiprogesterone acétate (MPA) utilisé aux Etats-Unis est le plus mauvais, le plus androgène de tous et biaise souvent les données scientifiques. Par exemple une étude qui évaluerait la protection cardiaque avec le MPA aurait des résultats chocs pour le grand public. Par exemple la *Hers Study* pour la prévention secondaire du risque cardio-vasculaire chez les femmes. C'est à dire la prévention de la survenue d'un second accident cardiaque. Si on étudie avec le MPA, on peut forcément s'attendre à une augmentation. Les résultats montreront avec plus de certitude que la prévention de risque cardio-vasculaire est annulée. C'est une question de communication des journalistes. Le problème c'est qu'ils montrent les résultats bruts sans analyse. »

(Laboratoire, 64)

Afin d'informer les médecins prescripteurs, certaines firmes organisent des EPU (Enseignements Post-Universitaires) où les notables de la ménopause sont invités à parler. Elles soutiennent également l'organisation des conférences de presse organisées par l'AFEM en fournissant les documents nécessaires pour la rédaction des synthèses et en aidant à en transmettre le contenu par courrier postal aux médecins prescripteurs.

Certains représentants craignent pour la survie de leur laboratoire pharmaceutique à cause des débats autour des risques des hormones. La crainte est d'autant plus forte lorsque le laboratoire est spécifiquement impliqué dans la production du THS. Au moment où la remise en question du THS est la plus forte, le réseau des visiteurs médicaux joue un rôle essentiel dans le maintien des prescriptions.

« On ne peut pas arrêter les visiteurs médicaux sur le THS dans la mesure où on a que le THS. Lorsqu'on a un autre produit dans un labo on peut décider de se recentrer sur l'autre produit. Mais nous si on arrête les visiteurs médicaux sur le THS, on ferme le labo »

(Laboratoire, 71)

3.3.2. L'art de persuader des avantages du THS de la ménopause...

... par l'omission du discours des opposants.

Dès les années 1980, l'organisation des Journées annuelles devient l'activité phare de l'Association Française pour l'Etude de la Ménopause (AFEM), la principale association du milieu. Le THS se situe au cœur des communications. Le contexte scientifique présente pourtant suffisamment de lacunes pour inciter à la prudence, ce d'autant que l'administration d'un traitement hormonal résulte souvent des consultations de la ménopause qui se créent, dès les années 1970, dans le paysage hospitalier français.

Dès 1986, les Journées de l'AFEM se déroulent sur le thème de la prévention osseuse et de l'amélioration de la qualité de vie sous THS. La décision repose sur le calcul de la densité osseuse. Un certain nombre d'opposants soulignent alors que des résultats du densitomètre sur l'os ne déterminent pas l'efficacité du THS sur les fractures. Par exemple, la journaliste Catherine Sokolsky explique dans son ouvrage publié en 1982 que l'indication « prévention de l'ostéoporose » au sein du dictionnaire Vidal est peu claire⁹¹. Comme la plupart des dissidents, la journaliste rappelle que ce n'est pas parce que l'os est plus épais qu'il est également moins cassant. Le thème de la prévention osseuse par administration de THS restera néanmoins important malgré le manque de preuves scientifiques.

⁹¹ Traduction de l'ouvrage des docteurs B&G Seaman : De la contraception à la ménopause, le dossier hormone. Paris : l'Impatient, 1982, 551 pages. La journaliste Catherine Sokolsky a notamment travaillé pour le journal de la santé en faveur des alternatives aux médicaments, *L'impatient*, puis au sein du journal de défense des consommateurs, *Que Choisir*.

De même au tournant des années 1990, l'avantage cardio-vasculaire ne fait plus de doute parmi les notables netteriens de la ménopause. C'est dans un contexte pourtant sensible⁹² que les orateurs prédisent en 1990 aux Journées de l'AFEM que le THS réduit le risque cardio-vasculaire de moitié. Pourtant, dès le milieu des années 1980 des équipes d'épidémiologistes parvenaient à des résultats contradictoires dans ce registre⁹³. Les notables mauvais-jarvisiens et les épidémiologistes français font d'ailleurs part de leur scepticisme⁹⁴.

Au long des premières années d'information médicale au sujet du THS, les notables de la ménopause affirment de nombreux avantages en ignorant le plus souvent le discours nuancé des protagonistes.

... par manipulation des sources et des chiffres.

La prédominance du discours des notables de l'AFEM et l'omission du discours des protagonistes donnent un poids considérable aux arguments soulignant les propriétés préventives du THS. Comme précédemment observé, au cours de la conférence de consensus de 1991, les notables de la ménopause font preuve de persuasion, alors même que leur démonstration repose majoritairement sur des hypothèses. En ce début d'année 1990, les notables conseillent donc avec emphase un traitement d'une durée minimum de sept ans. Selon eux, un traitement long améliore la qualité de vie, prévient des maladies cardio-vasculaires et de l'ostéoporose⁹⁵. Les notables estiment cependant nécessaire d'adapter individuellement le traitement pour une meilleure tolérance de la patiente.

Dans ce climat relativement paisible et confortable, l'étude des 'infirmières de Boston' entreprise par l'équipe de Colditz, publiée en 1995, arrive comme une menace. L'indication d'un traitement préventif long est, en effet, mise en question du fait du risque supérieur de cancérisation mammaire identifié par l'étude. Certains notables de la ménopause émettent des

⁹² *Le Figaro* fait paraître un article qui suit des résultats d'étude peu encourageants concernant la protection cardio-vasculaire supposée du THS : En France, une controverse discrète lancée sur la place publique, 14 mars 1991.

⁹³ Eaker E.D., Garrison R.J., Castelli W.P. *Risk factors for coronary heart disease among women: thirty years of follow-up, from the Framingham Heart Study*. Presented at the American Heart Association 25th Annual Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology, Tuscon, Arizona, 1985 March, 7-9. Stampfer M.J., Colditz G.A., Willett W.C. et coll. *A prospective study of post-menopausal estrogen therapy and coronary heart disease*. *NEJM.*, 1985, 313, 1044-1049

⁹⁴ Voir partie 3.1. et particulièrement 'L'influence initiale des hypothèses mauvais-jarvisiennes [1970-1990]'

⁹⁵ La recommandation d'un usage minimum de sept années de traitement est notamment produite au cours de la conférence d'expert de Montreux (Suisse) en 1995.

réserves. Ils opposent à cette étude d'observation les résultats encourageants d'une étude cas-témoin publiée le 12 juillet 1995, et supposée avoir une pertinence statistique supérieure⁹⁶. Leur argumentation repose donc sur le choix d'une référence bibliographique particulière.

Dans le cas précédant, la mobilisation de l'étude cas-témoin opposée à l'étude de Colditz est justifiée puisque leurs forces statistiques diffèrent. Parfois, cependant, le choix des données actuelles de la littérature scientifique présentées n'est pas totalement transparent.

« Moi il y a une chose qui m'étonne chez les gens proches de l'industrie. Par exemple, je connais un médecin. C'est quelqu'un qui maîtrise parfaitement l'épidémiologie, la méthode des études. Lui, si vous voulez le contacter, il est assez sympa. Moi je pense qu'il est totalement affilié à l'industrie. Mais il est intéressant, il est extrêmement intelligent, il est très fort. Il est capable d'avoir un discours complètement faux, alors qu'il sait très bien ce qui est scientifiquement exact. Je le sais pour avoir discuté avec lui. »

(Epidémiologiste, 18)

L'exemple qui suit illustre une façon de convaincre l'auditoire en manipulant les références. La phrase est extraite d'un Enseignement Post-Universitaire qui se déroule en mai 2000, avec le soutien financier d'une firme pharmaceutique française. La réunion a lieu après la sortie de l'étude faisant état d'un risque accru de cancer du sein engendré par la prise d'œstrogènes associés à des progestatifs.

« En Europe du nord, Bergkvitz trouve que le risque relatif augmente lorsqu'on ajoute les progestatifs aux œstrogènes. Les cancers du sein sont multipliés par quatre par rapport aux œstrogènes seuls. Cette étude avait déjà été à l'époque reprise par *Paris-Match* et avait fait, là encore, beaucoup de bruit. Il faut noter cependant que l'intervalle de confiance était de [0.9-22.4], ce qui, vous le voyez, ne donne aucun sens au résultat de 4 »

(Endocrinologue, EPU janvier 2000)

L'extrait présenté ne restitue pas la réalité. L'étude à laquelle l'orateur fait référence est une étude de 1989 menée par l'équipe de Bergkvitz. A l'époque, l'étude n'était effectivement pas parvenue à la conclusion significative du risque de cancer du sein et n'avait donc pas fait l'objet d'une médiatisation. En revanche, l'étude fortement médiatisée en 1995 parvenait à des résultats significatifs quant à la prévalence du cancer du sein sous traitement combiné. Le contexte de l'enseignement post-universitaire dans lequel s'inscrit l'exemple que nous avons choisi est pernicieux. L'orateur emportera d'autant plus la crédibilité de ses auditeurs que la réunion se déroule durant une période de désaccord et que les médecins, noyés dans la masse des informations, sont quotidiennement sollicités par leurs patientes qui recherchent des explications.

⁹⁶ Stanford JL et coll. *Combined estrogen and progestine hormone replacement therapy in relation to risk of*

Le médecin prescripteur doit constamment vérifier le statut des sources d'information sur la base desquelles il exerce la médecine. Car devant la grande proportion des études régulièrement publiées d'une part, et devant la contrainte quotidienne que constitue sa consultation d'autre part, le médecin qui choisit préalablement ses sources d'information économise son temps autant qu'il pratique la médecine d'une manière relativement fiable.

... par omission des recommandations officielles.

Outre la manipulation des chiffres, certains orateurs font des recommandations de pratique hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Les différents exemples développés ci-dessous ont été répertoriés lors des congrès auxquels nous avons assisté. Ils montrent encore une fois les notables de la ménopause en action. Il faut préalablement souligner que les médecins qui ne respectent pas les contre-indications prennent le risque de passer devant le comité médical régional. Cela ne décourage pas pour autant certains notables de l'AFEM qui se posent, ouvertement et à plusieurs reprises, la question du respect des contre-indications.

En 1995, certains écrivent que « *les contre-indications d'hier sont en train de devenir les bonnes indications de demain* »⁹⁷. Selon eux, le traitement long est nécessaire, en dépit des résultats de l'étude de Colditz sur la prévalence du cancer du sein, parce que les avantages sur la perte osseuse, les maladies cardio-vasculaires, et peut-être la démence, compensent largement l'augmentation éventuelle et discrète du risque de cancer du sein.

« Le THS est très recommandé si la ménopause est précoce, avant 45 ans, s'il existe des facteurs de risque d'ostéoporose ou de maladies cardio-vasculaires, et si bien sûr les symptômes de la ménopause altèrent la qualité de vie ».

(Docteur Drapier-Faure, acte du congrès 1995)

Aux journées de l'AFEM de novembre 2001, l'un des notables de l'AFEM ajoute que « *les contre-indications ont fondu comme neige au soleil dans le Vidal* »⁹⁸. L'orateur omet par cette phrase les mises en garde que les représentants européens de la santé ont récemment inclus dans les Résumés des Caractéristiques Principales (RCP). Les notices indiquent notamment la prévalence du cancer du sein au-delà de 4 années de suivi⁹⁹ et mentionnent également les résultats négatifs de la *HERS Study* sur l'absence de prévention secondaire du risque cardio-vasculaire par le THS.

breast cancer in middle-aged women. JAMA. 1995, 274 : 137-142

⁹⁷ 'La lettre de l'AFEM', septembre 1995.

⁹⁸ Notes prises lors de notre participation aux journées de l'AFEM - novembre 2001.

Autour d'une table ronde, un professeur d'endocrinologie membre de l'AFEM se demande : « *Faut-il respecter les contre-indications du THS ?* ». Puisque « *des règles éthiques ... imposent de soigner [nos] patientes selon les données actuelles de la science* », les contre-indications ne doivent pas forcément être respectées concernant le risque cardiovasculaire, notamment lorsque, précise-t-il, « *les publications récentes démontrent un intérêt du traitement alors que celui-ci est théoriquement contre-indiqué selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du Vidal* »¹⁰⁰. En effet, certaines études¹⁰¹ montrent que le traitement hormonal réduit le risque de moitié en prévention du risque primaire¹⁰². Dans ce registre, les notables de la ménopause n'entendent pas les mises en garde répétées des épidémiologistes français selon lesquelles un biais de sélection des femmes peut jouer en faveur de l'hypothèse sur la prévention cardio-vasculaire dans les études d'observation.

Les informations médicales délivrées par les notables de la ménopause, du moins ceux qui s'illustrent au sein de l'AFEM et qui sont plutôt des netteriens, montrent à quel point l'omission de certaines informations environnantes demeure une stratégie performante dans l'éviction du doute.

... en remettant en cause la neutralité des opposants.

A la fin des années 1990, le traitement hormonal substitutif de la ménopause souffre non seulement des études qui lui sont défavorables, mais il s'agit en plus d'une vieille molécule concurrencée par de nombreux produits novateurs. Dans ses différents secteurs de prise en charge thérapeutique, le THS est secondé. Cette concurrence qui émerge principalement à la fin des années 1990, précisément au moment où le traitement hormonal est sérieusement mis à mal par les résultats des études, exacerbe chez certains notables l'hypothèse du complot.

⁹⁹ Cf Annexe 4, l'exemple de révision d'un RCP au niveau européen.

¹⁰⁰ Association Française pour l'Etude de la Ménopause, Ménopause, problème de santé publique, XVIIIèmes Journées 28 et 29 novembre 1997, p.47-48

¹⁰¹ Stampfer MJ., Colditz GA et coll. *Post-menopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-Year follow-up from the nurses' health study.* NEJM, 1991 : 325 : 756-762. Notons que l'étude des infirmières de Boston est une étude d'observation. The Writing group for the PEPI trial. *Effect of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women.* JAMA, 1995, 273 : 199-208

¹⁰² La prévention primaire signifie la prévention chez les femmes ni malades ni à risque.

La prévention de l'ostéoporose par le THS est publiquement et officiellement reconnue depuis les années 1980. La maladie est inscrite au nombre des problèmes de santé publique importants et les chercheurs de l'INSERM reconnaissent les vertus préventives du traitement hormonal en 1996¹⁰³. Plusieurs années de traitement sont cependant nécessaires pour bénéficier d'une prévention osseuse qui cesse à l'arrêt du traitement. Au milieu des années 1990 les épidémiologistes établissent qu'au-delà de quatre années de suivi thérapeutique, l'excès de risques cancéreux survient. A partir de la fin des années 1990, certains notables suggèrent donc le remplacement du THS traditionnel par le raloxifène des laboratoires Lilly ou par les biphosphonates en prévention de l'ostéoporose. Comme la plupart des nouvelles thérapeutiques qui émergent au cours des désaccords, le raloxifène propose des atouts semblables au THS, sans annoncer ses effets délétères. Autre exemple, celui du bénéfice sur la santé cardio-vasculaire, atout majeur reconnu au THS par les notables à partir du milieu des années 1980. A partir de 1998, les études *HERS* puis *WHI* suggèrent plutôt des effets cardiovasculaires défavorables du traitement. Dans ce registre, certains notables pensent qu'il est préférable de prescrire les statines. Par ailleurs, l'hypothétique prévention des maladies dégénératives du cerveau formulée en 1996, est définitivement démentie par les résultats de la *WHI Study* en 2002. Les recherches sont toujours en cours pour trouver le produit permettant de prévenir ce risque. Enfin, l'avantage du THS sur la qualité de vie, - qui n'a jamais pu être véritablement mesuré -, est également remis en cause par les résultats de la *WHI study* en 2002. Deux concurrents se positionnent dans ce registre depuis la fin des années 1990 : les phytoestrogènes¹⁰⁴ et la tibolone qui est aussi une molécule reconnue être efficace au niveau de la protection osseuse¹⁰⁵.

La publication d'études épidémiologiques mettant en cause l'innocuité du THS au moment où émergent des firmes et des produits concurrents apparaît être, pour certains, une coïncidence frappante.

« L'article [du *Monde*] quant à lui a un côté scandaleux qui vise premièrement à vendre les journaux, deuxièmement alimente un côté fantasmagorique par rapport aux hormones perçues comme dangereuses et troisièmement, des acteurs jouent dans l'ombre. Ce sont des gens qui ont intérêt à ce que le traitement hormonal ne se développe pas. Il y a une batterie de médicaments tels que ceux pour faire baisser le cholestérol, les traitements de l'ostéoporose et les médicaments pour l'hypertension. Les médicaments pour l'ostéoporose par exemple ont un développement coûteux »

(Laboratoire, 63)

¹⁰³ Dans ce domaine, la *WHI Study* confirme en 2002 l'utilité du THS.

¹⁰⁴ Les phyto-œstrogènes sont des alicaments produits à base de soja. Ils apparaissent en 1997 aux Journées de l'AFEM.

¹⁰⁵ L'information médicale sur la tibolone, molécule de la catégorie des SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulator*) apparaît en 1999 aux journées de l'AFEM.

Ceux des notables qui apprécient particulièrement le traitement hormonal ont le sentiment amer de perdre des moyens d'intervention concernant des domaines autant symptomatiques (bouffée de chaleur...) que préventifs des maladies dues au vieillissement (problèmes osseux, cardio-vasculaires, des fonctions cognitives). L'utilisation du THS dans de nombreux pays avait nécessité, par ailleurs, un travail énergique d'information de la part des sociétés savantes nationales intéressées par la ménopause, de l'*European Menopause and Andropause Society* (EMAS) au niveau européen, et de l'*International Menopause Society* (IMS) au niveau international. Si certains des notables s'ouvrent finalement dans ce cadre aux nouveautés thérapeutiques, d'autres adoptent la rhétorique du complot et impliquent la responsabilité de groupes pharmaceutiques concurrents dans les études qui discréditent le traitement hormonal.

Donnons l'exemple des commentaires qui suivent, en 1998, la publication des résultats de la *HERS study*. Rappelons que l'étude concluait aux effets cardio-vasculaires délétères du THS administré en prévention secondaire. Certains notables de la ménopause mettent en cause le conflit d'intérêt d'un des instigateurs de l'étude. Ils soulignent en effet que, parallèlement à sa contribution à la *HERS study*, l'un d'entre eux évalue depuis 1997 l'effet préventif du raloxifène sur les fractures dans le cadre de l'étude *MORE*¹⁰⁶. Les notables s'interrogent : comment expliquer que ce docteur informait en 1994 des bons résultats du THS sur l'espérance de vie des femmes traitées et déclare en 1998 l'inutilité du THS au niveau cardio-vasculaire ? Pour eux l'explication par le conflit d'intérêt est crédible : discréditer le THS afin d'ouvrir la voie à une nouvelle thérapeutique efficace en prévention des fractures est un acte qui peut s'avérer, à terme, rémunérateur.

« Cela a un coût de développer ces produits pour les laboratoires. Ils ont intérêt à prendre plusieurs produits coûteux qui rapportent plus qu'un traitement hormonal qui ne rapporte pas grand chose. L'action journalistique est favorisée par un certain nombre de laboratoires qui ont intérêt à ce que le traitement hormonal ne les ombrage pas trop. Là je suis sévère, mais c'est intéressant comme réflexion. C'est une stratégie courante dans les grands laboratoires qui ont les moyens médiatiques de faire une campagne positive ou négative. (...) Les administrations doivent réguler tout ça, mais des fois, elles sont totalement dépassées. »

(Laboratoire, 63)

¹⁰⁶ Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC. *The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*. JAMA. 1999 Jun 16;281(23):2189-97. Erratum in: JAMA 1999 Dec 8;282(22):2124. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hozowski K, Rautaharju P, Harper KD; MORE Investigators (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). *Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial*. JAMA. 2002 Feb 20;287(7):847-57.

Le laboratoire Lilly fait un pari intéressant puisque l'avantage du THS sur les fractures n'est pas clairement établi avant 2002. Si la prévention des fractures sous raloxifène est prouvée par l'étude *MORE*, la nouvelle molécule sera plus crédible en prévention de l'ostéoporose que le THS¹⁰⁷. Produit dérivé du tamoxifène, le raloxifène est en outre susceptible d'être bénéfique ou pour le moins neutre, au niveau des cancers du sein.

« Les gens disaient qu'effectivement il était curieux que tout ce qui arrivait vienne des Etats-Unis, alors que la firme la plus puissante du monde sortait un produit qui est justement concurrent du THS. C'est Lilly avec le raloxifène. Je n'ai pas d'opinion. On peut dire que tout ça sont des racontars, mais c'est crédible. C'est quand même extraordinaire que ceux qui adoraient le THS par-dessus tout, n'aient aujourd'hui de cesse de le détruire. C'est une question que l'on peut se poser. »

(Endocrinologue, 41)

L'hypothèse du conflit d'intérêt est renforcée par une observation selon laquelle les laboratoires concurrents, qui ont les moyens scientifiques de la nouveauté thérapeutique, ont évidemment une puissance de frappe médiatique également supérieure.

Durant les désaccords publics stimulés par la prise de position des opposants aux résultats des études publiées outre-atlantique, les notables de la ménopause netteriens apparaissent plus actifs que les notables mauvais-jarvisiens. Les notables de la ménopause netteriens semblent s'être organisés au cours des années afin de répondre systématiquement aux attaques qui visent la thérapeutique hormonale.

3.4. Des notables opposés à la décision de l'Afssaps sur le retour au traitement symptomatique.

En 1997, une équipe de chercheurs américains lance la *WHI study* avec pour objectif d'apporter des réponses définitives aux nombreuses incertitudes concernant l'utilisation thérapeutique des hormones durant la ménopause. Après publication précipitée des résultats de l'étude montrant le risque d'une utilisation longue de la molécule, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) prend position. Les notables netteriens et mauvais-jarvisiens s'opposent rapidement aux velléités d'ingérence d'une Agence qu'ils jugent incompétente : selon eux, l'exercice clinique requiert une subtilité dont ne fait pas

¹⁰⁷ En effet la seule mesure d'efficacité du THS reste la densité osseuse. D'abord cette mesure ne prouve en rien l'effet sur les fractures ; par ailleurs, la mesure de la densité osseuse n'est pas un acte remboursé pour les femmes n'ayant jamais fait de fracture. En 2002 finalement, la *WHI Study* prouve l'effet du THS sur la prévention des fractures.

preuve l'épidémiologie, discipline qui travaille sur les grands nombres et à laquelle se fient les autorités de santé. Il semble cependant que « le développement considérable de la biostatistique... se traduit par l'affaiblissement progressif du poids de la « preuve traditionnelle » que représente l'expérience clinique, l'opinion des patrons et l'avis informel des experts » (Broclain, 1994). Il résulte de cette évolution une prise de distance des représentants de la santé vis à vis des arguments des notables et une clarification finale officielle de l'utilisation thérapeutique du THS en France.

3.4.1. Première période : Les réactions immédiates par rapport aux résultats de la WHI.

Le 31 mai 2002 l'étude de la WHI est précocement arrêtée en raison de la prévalence du cancer du sein observée chez les femmes traitées par œstroprogestatifs. Plus étonnant, l'étude montre l'impact négatif du traitement hormonal sur le système cardio-vasculaire. Rapidement, les membres de l'Afssaps d'un côté, et les notables netteriens de l'autre, diffusent leurs communiqués de presse.

Le communiqué de presse de l'AFSSAPS.

L'intérêt soudain des autorités sanitaires pour l'information médicale sur le THS peut sembler étonnant. Le regain d'attention pour un secteur médical longtemps voué à lui-même peut s'expliquer par la jeunesse de l'Afssaps créée en 1993. Cependant, le concept de l'Agence n'est pas nouveau ; de nombreuses structures ont précédé l'Afssaps. Il semble en fait que le statut particulier de la dernière étude - une vaste étude contrôlée, randomisée -, rend les résultats particulièrement alarmants.

Créée en septembre 1993, l'Agence du médicament remplace la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPHM)¹⁰⁸. L'agence a pour objectif de garantir l'indépendance, la compétence scientifique, le bon fonctionnement des études et des contrôles en ce qui concerne la fabrication, les essais, les propriétés thérapeutiques et l'usage des médicaments. Se faisant, elle assure la sécurité des patients. C'est sous son appellation d'Agence du médicament qu'en 1995 la structure accueille, entre autres, de nouvelles fonctions en matière de

¹⁰⁸ La loi n° 93-5 de janvier 1993 (Code de la santé publique, article L.567) crée l'Agence du médicament dont le statut est établi par le décret n°93-265, du 8 mars 1993 (CSP, article R. 5089).

pharmacovigilance¹⁰⁹. Ces fonctions ne seront cependant pas effectives avant 1998, date à laquelle l'Agence du Médicament laisse place à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)¹¹⁰.

Depuis 1998, le service de pharmacovigilance travaille en collaboration avec une équipe qui se consacre en partie à la constitution de « mises au point » et de « recommandations de bonne pratique », en partie à l'élaboration de « communiqués de presse ». En juillet 2002, le service de pharmacovigilance alerté par les mauvais résultats de la *WHI Study* charge le service de presse d'établir un communiqué rendant compte des résultats de l'étude. Le communiqué publié le 11 juillet précède d'une semaine la publication de l'étude américaine¹¹¹. Il mentionne les risques de cancers du sein et d'accidents cardio-vasculaires pour les femmes sous traitement œstroprogestatif, tout en soulignant que « *cette étude concerne une association œstrogéno-progestative rarement prescrite en France* ». Néanmoins, les produits français n'ayant pas fait l'objet d'une étude aussi rigoureuse, l'agence conseille au prescripteur d'adopter un comportement prudent à l'égard du THS. Le communiqué précise en outre que les résultats sur le risque cardio-vasculaire parmi des femmes saines constituent une donnée nouvelle et importante qui obligera la communauté scientifique et les autorités de santé nationale et européenne à entamer une évaluation et une réflexion approfondies.

Le communiqué de presse de l'AFEM.

Les notables netteriens réagissent par le biais de l'Association Française pour l'Etude de la Ménopause (AFEM), le 22 juillet 2002, en organisant une conférence de presse. Comme l'avait fait l'agence, les membres de l'AFEM se réfèrent aux deux principaux risques identifiés par l'étude : 1) le risque de cancer du sein ; 2) le risque cardio-vasculaire. Contrairement au communiqué de l'agence, le communiqué de presse de l'AFEM souligne les nombreuses limites et les biais possibles de l'étude américaine.

¹⁰⁹ La Commission Nationale de la Pharmacovigilance est effective à compter du 1^{er} juillet 1995, par l'application du décret n°95-278 relatif à la pharmacovigilance, décret qui modifie le code de la santé publique.

¹¹⁰ L'afssaps est officialisée par l'article L.5311-1 du Code de la Santé Publique.

¹¹¹ Writing group for the Women's Health Initiative investigators. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women*. JAMA 2002; 288 : 321-333

Premièrement, concernant le risque de cancer du sein qui survient entre 4 et 5 années après initiation du traitement, les notables évoquent un effet d'accélération du THS puisqu'un cancer met généralement 10 ans pour se développer. Cela peut aussi signifier que la formation d'un terrain cancéreux précédait l'administration du THS, hypothèse d'autant plus crédible que la prévalence s'annule après arrêt du traitement. Quant bien même la prévalence du cancer du sein existe, les notables soulignent que, diagnostiqués plus précocement du fait d'un suivi régulier de la patiente, ces cancers apparaissent être de meilleur pronostic.

Deuxièmement, par rapport au risque cardio-vasculaire, les notables soulignent que les produits utilisés dans l'étude sont différents des traitements utilisés en France. L'administration du comprimé stimulant négativement le foie a pu jouer un rôle, tout comme le progestatif (MPA) utilisé, reconnu pour être pro-coagulant. Cette hypothèse est nourrie par les résultats de l'étude concernant la branche des femmes hystérectomisées, auxquelles l'œstrogène a été administré seul. Chez ces femmes, aucun risque cardio-vasculaire ou cancéreux n'a fait l'objet d'une particulière inquiétude. Les notables ajoutent que, chez les femmes traitées par œstroprogestatif, la dose administrée était trop importante et que les patientes étaient trop âgées pour évaluer sérieusement l'effet cardio-vasculaire du THS en prévention primaire¹¹². L'étude ne mentionne pas non plus l'éventuelle consommation antérieure de produits hormonaux par les patientes. Or, ce passif pourrait influencer la prévalence des cancers et accidents cardiovasculaires enregistrés. Enfin, en moyenne, l'obésité est plus fréquente chez les femmes américaines, ce qui pourrait signifier que leur risque cardio-vasculaire serait plus élevé que celui des femmes françaises.

De manière générale, l'étude arrêtée précocement est considérée trop courte pour que les notables puissent prendre au sérieux ses conclusions.

Au terme de la première période, il est surprenant d'observer un contraste entre la mise en alerte soudaine de l'AFSSAPS, et la réaction devenue traditionnelle des notables de l'AFEM. La réaction exceptionnelle des représentants de l'autorité sanitaire laisse penser que le niveau de preuve au sujet du risque du THS découvert par la *WHI* est à prendre en conséquence. Au contraire, la grande sérénité des membres de l'AFEM pousse à attendre une fois de plus de nouveaux résultats avant de dresser des conclusions définitives.

¹¹² Au sein de l'étude des patientes sont âgées en moyenne de 63 ans.

3.4.2. Seconde période : La mise en commun de l'expertise française.

Suite à la conférence de presse, le service de pharmacovigilance de l'Afssaps organise une réunion où elle rassemble la littérature existante et l'ensemble des experts français, afin de réfléchir aux conséquences pratiques de la *WHI Study*. En définitive, les membres de l'agence veulent rédiger une mise au point pour aider les médecins prescripteurs dans leur décision thérapeutique. Après la réunion, certains notables français ayant participé à l'événement estimeront que les dés étaient pipés dès le départ. En clair, la rencontre vise selon eux à faire progressivement adhérer, durant le débat, les participants à une mise au point préalablement formulée au niveau européen.

Choix de la littérature et des intervenants.

Le service de pharmacovigilance de l'Afssaps organise la réunion d'un « groupe ad hoc - Traitement Hormonal Substitutif », le 11 octobre 2002. La réunion, qui se tient au siège de l'agence, vise à produire une 'mise au point'. Moins exigeante que la constitution d'un dossier de 'Recommandations de Bonnes Pratiques' (RBP), la mise au point assure la réactivité de l'agence durant les périodes de crise.

« La plus récente des décisions de l'Afssaps que vous connaissez, c'était une mise au point. Parce qu'on n'avait pas de temps de faire une recherche bibliographique exhaustive. Il fallait être réactif, alors que pour faire des recommandations c'est plus long. Il faut constituer un dossier exhaustif, passer par un comité de validation. Or pour le THS, il y a eu l'étude *WHI* qui est sortie et qui a fait beaucoup de bruit, donc on m'a demandé d'être réactif. Un dossier de Recommandations de Bonnes Pratiques (RBP), c'est au moins un an ! »

(Afssaps, 99)

Préparant la conférence, les membres de l'agence prennent connaissance des travaux entrepris en France, puisque depuis la fin des années 1980 des équipes d'épidémiologistes français se sont lancées dans la réalisation de méta-analyses, voire d'études de cohortes. Depuis 1992 notamment, l'étude *E3M* entreprise à l'Institut Gustave Roussy de Villejuif, enregistre les facteurs du risque de cancer du sein, prenant en compte, en autres facteurs, l'usage à long terme des traitements hormonaux de la ménopause. A ce jour, aucun article n'a été publié sur le sujet. Par ailleurs, l'étude *GAZEL*, menée par l'équipe 189 de l'INSERM depuis 1989, se concentre sur des critères d'observance du traitement¹¹³. Ce type d'articles, bien que convoité

¹¹³ Serfaty D, de Reilhac P, Eschwege E, Ringa V, Blin P, Nandeuil A, Tavera C, Mathieu M. *Compliance with hormone replacement therapy in menopausal women: results of a two-year prospective French study comparing transdermal treatment with fixed oral combination therapy*. *Gynecol Obstet Fertil*. 2003 Jun;31(6):525-33.

par les laboratoires, n'a pas vertu à évaluer la balance bénéfico-risque des traitements hormonaux. De façon plus générale, les études épidémiologiques entreprises en France donnent peu d'indications sur le risque lié à un usage prolongé du THS 'à la française'. Finalement, la bibliographie qui sert de référence au groupe de travail, réuni par l'Afssaps le 11 octobre 2002, est essentiellement anglo-saxonne¹¹⁴.

Les principaux notables français de la ménopause sont invités à participer et / ou à intervenir durant la réunion. Le groupe réuni se compose de cancérologues, de cardiologues, d'endocrinologues, d'épidémiologistes, de gynécologues, d'hématobiologistes, des membres de la commission de pharmacovigilance, et de rhumatologues¹¹⁵. A l'observation du déroulement de la réunion, nous remarquons que les membres de l'agence privilégient l'expertise des endocrinologues mauvais-jarvisiens. Ces derniers ouvrent la séance, présentent les données sur le risque de cancer du sein et sur les préventions cardio-vasculaires primaire et secondaire. L'un d'entre eux est invité à présenter une étude entreprise sur les traitements français de la ménopause. En revanche, les notables netteriens ne présentent aucune communication formelle, même si certains sont invités à participer aux débats et échanges d'opinions qui entourent les exposés.

Le désaccord des cliniciens et des membres de l'Afssaps.

Si durant la réunion netteriens et mauvais-jarvisiens n'ont pas le même statut, leurs propos au cours des débats qui entourent les communications trahissent un terrain d'entente certain. En particulier, les deux groupes ne souhaitent pas la validation d'une notion de seuil à laquelle veulent aboutir les organisateurs de la rencontre.

Ledesert B, Ringa V, Breart G. *Menopause and perceived health status among the women of the French GAZEL cohort*. *Maturitas*. 1994 Dec;20(2-3):113-20.

¹¹⁴ Stephen Hulley, MD and coll. for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group *Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women*, *JAMA* August 19, 1998, vol. 280 n°7. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II) *Noncardiovascular Disease Outcomes During 6-8 Years of Hormone Therapy*, *JAMA*, July 3, 2002 – Vol 288, n°1. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II) *Cardiovascular Disease Outcomes During 6-8 Years of Hormone Therapy*, *JAMA*, July 3, 2002 – Vol 288, n°1. Writing group for the Women's Health Initiative investigators. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women*. *JAMA* July 17, 2002; vol. 288. Scientific Review *Postmenopausal Hormone Replacement Therapy*, *JAMA*, August 21, 2002, vol. 288, n° 7. Clinical Applications *Assessing Benefits and Harms of Hormone Replacement Therapy*, *JAMA*, August 21, 2002, vol. 288, n°7

Lors de la réunion du groupe d'experts, une discorde sépare particulièrement les objectifs des membres de l'agence et le point de vue des notables de la ménopause. Cet extrait du débat, auquel nous avons assisté et que nous commentons au fur et à mesure, illustre bien la teneur du désaccord des protagonistes¹¹⁶ :

Membre de l'agence : Donc c'est difficile de fixer des seuils et il faut plutôt conseiller de régir au cas par cas ! Mais il faut tout de même donner des conseils aux prescripteurs français ! C'est difficile peut-être pour eux de trancher entre toutes les informations qui leur sont prodiguées. Vous êtes ici parce que vous êtes des experts ! Pour vous la décision peut vous sembler plus facile. Mais on ne peut pas laisser le prescripteur tout seul dans son coin. A vous tous, quand même messieurs, mesdames, vous avez plus d'informations que lui. (...)

Mauvais-jarvisien (1) : C'est difficile de répondre... Nous on connaissait déjà les résultats de la *WHI* avec les marqueurs. Si les femmes le supportent, on n'arrête pas le traitement. Les nouvelles études parues ne devraient pas faire arrêter le traitement au bout de 5, de 10 ou de 15 ans. Encore une fois, les résultats portent sur des femmes américaines avec des produits américains et montrent qu'elles ont un risque cardio-vasculaire augmenté, et c'est tout ce qu'on montre.

Membre de l'agence : Ecoutez, sincèrement ! Je ne pense pas avoir des délires normatifs, mais nous disons quoi au prescripteur isolé ? Il ne s'agit pas d'interdire mais peut-être plus soupeser le rapport bénéfice/risque après 65 ans. Produire des recommandations semble être une situation difficile, je crois.

Les représentants de l'agence ont le souci d'aider le médecin prescripteur dans sa décision thérapeutique : « *on ne peut pas laisser le prescripteur tout seul dans son coin. A vous tous, quand même messieurs, mesdames, vous avez plus d'informations que lui* ». Pour aider le médecin prescripteur, les membres de l'agence voudraient rédiger des recommandations précises, en indiquant notamment des seuils au-delà desquels il est dangereux de traiter la patiente.

Mauvais-jarvisien (2) : [L'étude de la *WHI*] ne nous apprend pas grand chose au niveau du sein. Ensuite, si on met des durées ou des âges en référence, on risque d'avoir les avocats aux fesses dès qu'on les dépasse ! Il faut la dose minimale efficace, tant que cela se montre bénéfique. On ne peut tout de même pas se focaliser sur le cancer du sein à cause d'une étude américaine avec des produits américains !

La citation, ci-dessus extraite, évoque trois thèmes illustrant le noyau de l'opposition des notables vis à vis de la perception par l'AFSSAPS des nouveaux résultats de l'étude *WHI* : 1) le savoir-faire clinique a autant de valeur que celle d'une expertise produite par les épidémiologistes ; 2) la volonté de fixer des seuils nie non seulement le savoir-faire clinique, mais en plus entraîne un risque médico-légal pour le médecin ; 3) la situation thérapeutique étudiée aux Etats-Unis est très différente du contexte français.

¹¹⁵ Pour la composition du « groupe ad hoc Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause », voir l'annexe 6.

¹¹⁶ Extrait de la réunion du groupe ad-hoc, AFSSAPS, St Denis, 11 octobre 2002.

La suite de l'échange montre l'insatisfaction des membres de l'agence face au consensus des experts qui n'admettent pas la possibilité de fixer des seuils.

Netterien (1) : Le problème du cancer du sein, on l'a tous 'managé' jusque là. Cette nouvelle étude c'est juste se demander si on a le droit de commencer le THS sur peu de symptômes, alors que les effets délétères surviennent justement surtout durant la première année. Est-ce qu'on dit : "non madame votre balance bénéfique/risque est en faveur du risque" ?

Membre de l'agence : Les résultats de la *HERS* on les oublie, les résultats de la *WHI* on les oublie alors?!

Mauvais-jarvisien (1) : Encore une fois, ce ne sont ni les mêmes produits, ni les mêmes risques.

Membre de l'agence : Il n'y a donc aucun message à transmettre?!

Netterien (2) : Le problème à l'initiative de l'arrêt de l'étude aux Etats-Unis, c'est qu'on compte les événements passibles de procès, sans tenir compte de la qualité de vie. Leur regard est focalisé sur des cas extrêmes, sans voir les effets positifs sur la peau, les aspects urinaires...

Membre de l'agence : Ok, ok, ça [pr. R] l'a déjà dit dans son exposé : les effets sur la qualité de vie existent.

Netterien (2) : [Pr R] l'a dit, mais ce que je relève, c'est qu'on focalise sur les bouffées de chaleur d'un côté, et l'os de l'autre. (...)

Mauvais-Jarvisien (1) : Il faut essayer au maximum de faire choisir les patientes, même si c'est de toute façon biaisé par l'idée qu'on a déjà derrière la tête.

Membre de l'agence : Donc nous sommes arrivés au consensus !! Il n'y a aucun problème si on traite pendant 40 ans !

(Propos entrecoupés de rires) La durée du traitement n'est en aucun cas modifiée par les résultats des études !!! (...)

Le souci d'une médecine suivant les principes de l'Evidence Based Medicine (EBM) des membres de l'agence s'oppose à l'exercice clinique que revendiquent les notables de la ménopause, dans leur ensemble : « *Il faut la dose minimale efficace, tant que cela se montre bénéfique* ». Les notables reconnaissent l'expérience du professionnel qui saura faire varier le taux d'hormones en adéquation avec la manière dont le corps de sa patiente réagit. Bien qu'ayant une formation d'endocrinologues habitués à déterminer des taux, les notables mauvais-jarvisiens partagent le point de vue du clinicien avec les notables netteriens.

« J'ai essayé de me battre contre l'idée de fixer des seuils et des doses. La médecine doit être faite à la carte. Il faut à chaque fois peser le risque et le bénéfice. Alors là, pour une fois c'est ce qu'on s'est dit avec [Pr Y] - qui a le même point de vue que moi - après la réunion : pour une fois on était d'accord avec [Dr Z (de l' Afem)]. On était étonné d'ailleurs ! Quand il faut soigner les gens, on ne peut pas être aussi rigide. C'est à chaque médecin de prendre ses propres responsabilités. Déjà que moi je passe mon temps à prescrire des produits hors AMM, notamment pour les progestatifs vis à vis des femmes à antécédents. Si en plus là, on a quelque chose de rigide ! »

(Endocrinologue, 13)

Les notables de la ménopause soulignent que - dans le domaine des traitements hormonaux du moins -, les dosages, les produits et la durée de la prescription sont évalués par le prescripteur à la lumière du cas singulier qui se présente à lui. Le médecin procède en effet au choix d'un traitement adapté à chaque patiente. Les épidémiologistes, eux, s'attachent en premier lieu à enrôler un grand nombre de patients et n'ont finalement pas la marge de manœuvre qu'admet la pratique clinique réelle.

« D'un coté vous avez les fundamentalistes, les épidémiologistes par exemple qui sont des gens qui travaillent sur des articles derrière leur bureau et qui analysent les articles et qui sont capables de chose dont on n'est c'est vrai, certainement pas capable. Ce genre de personnes tend à démontrer ceci ou cela - même si par ailleurs on leur montre qu'on n'est pas d'accord sur le recrutement et ceci et cela. Et puis de l'autre coté vous avez les médecins de terrain qui tentent le compromis entre ce que la science nous apporte et le terrain. Et effectivement il y a un rapport de force entre les deux, c'est obligatoire. Alors les gens de l'administration, W et X, plus les autres médecins, Pr R et Pr Y ont beaucoup parlé lors de cette réunion car ils ont beaucoup d'entrées à l'Agence du médicament étant donnée leur participation active dans des commissions. Mais comme finalement ils disaient des choses qui nous arrangeaient... Il était plus judicieux de les laisser parler étant donné que leurs paroles ont plus de poids que les nôtres. Mais comme ils défendaient notre bifteck et qu'on était assez d'accord... C'est vrai que la dernière fois cela ne s'est pas trop mal passé, ils nous ont même relativement écoutés. »

(Gynécologue médical, 40)

Par ailleurs, l'extrait montre bien que les notables, netteriens tout autant que mauvais-jarvisiens, sont sceptiques à l'égard des résultats d'études sur lesquels se fonde la réflexion durant la réunion. A plusieurs reprises, ils précisent que les produits utilisés et la population étudiée aux Etats-Unis ne reflètent pas le cas français : « *Encore une fois, les résultats portent sur des femmes américaines avec des produits américains et montrent qu'elles ont un risque cardio-vasculaire augmenté, et c'est tout ce qu'on montre.* » De plus, la façon d'exercer la médecine est différente aux Etats-Unis et en France. A ce sujet, les notables prétendent que le risque médico-légal guide largement la pratique clinique aux Etats-Unis : « *Le problème à l'initiative de l'arrêt de l'étude aux Etats-Unis, c'est qu'on compte les événements passibles de procès, sans tenir compte de la qualité de vie* ». Selon certains, fixer des seuils procède justement d'une tendance de la médecine française à dériver vers ce qui se pratique Outre-Atlantique : « *si on met des durées ou des âges en référence, on risque d'avoir les avocats aux fesses dès qu'on les dépasse !* ».

3.4.3. Troisième période : Des protagonistes campés sur leurs positions.

A l'issue de la réunion des experts, les membres de l'Afssaps ne s'estiment pas convaincus par les arguments qu'avancent les notables de la ménopause en France. Le 30 janvier 2003, les représentants de l'autorité sanitaire émettent alors des recommandations différentes des conclusions auxquelles ils étaient parvenus durant la réunion du groupe ad hoc le 11 octobre 2002. Les notables de la ménopause entendus lors de la réunion maintiennent leur opinion à l'égard du traitement hormonal. Finalement, les protagonistes restent donc campés chacun sur leur position.

Les recommandations de l’Afssaps.

Selon les représentants de l’agence, l’argumentation des notables français repose sur des hypothèses, des points de vue, des opinions, des convictions ou sur des compétences pratiques qui n’ont pas la solidité des résultats de l’étude épidémiologique randomisée avec cas-témoin publiée en juillet 2002.

Le 30 janvier 2003, l’Afssaps émet une ‘mise au point’ qui ignore l’opposition dont ont fait preuve les notables netteriens et mauvais-jarvisiens à l’égard de la notion de seuil, durant le débat¹¹⁷. Le rapport comporte : 1) un état des lieux concernant la consommation du THS en France et des chiffres prospectifs et actuels sur le phénomène de la ménopause en France ; 2) des recommandations pratiques sur une utilisation du THS lesquelles s’accompagnent d’une notion de seuil.

D’abord, l’Agence mentionne des chiffres prospectifs qui illustrent l’importance du marché pharmaceutique potentiel : 50% de femmes seront ménopausées en 2025. La mise au point souligne que la ménopause est un processus naturel actuellement vécu par plus de 10 millions de femmes en France, dont seule la moitié expérimente des troubles climatiques (bouffées de chaleur) et un tiers connaît des problèmes osseux. Actuellement 30% des femmes sont traitées par THS, le plus souvent par leur gynécologue et moins généralement par leur médecin généraliste. Ensuite, l’agence se prémunit d’une remarque selon laquelle elle aurait favorisé de manière accrue l’autorisation de mise sur le marché des comprimés au dépend des dispositifs transdermiques durant les dernières années : les dispositifs transdermiques représentent 58% du marché des traitements hormonaux de la ménopause en 2003.

Plus important enfin, l’agence fait état de recommandations pratiques : le traitement est conseillé à un dosage minimal efficace et sur une durée maximale de 5 ans pour les femmes qui connaissent les désagréments immédiats de la ménopause. Le médecin face à un cas d’ostéoporose avéré devra confirmer le diagnostic par la mesure de la densité minérale osseuse et vérifier les contre-indications potentielles au traitement. Là encore l’agence déconseille un THS qui dépasserait le seuil des cinq ans, limite au-delà de laquelle le

¹¹⁷ La ‘mise au point’ du 30 janvier 2003 sera réactualisée le 3 décembre, après publication des résultats d’une étude britannique - la *Million Women Study (MWS)* -, qui porte sur des produits utilisés en Europe et qui parvient à des conclusions similaires à la *WHI* quant au risque de cancer du sein sous traitement.

traitement est associé à une prévalence du cancer du sein. Puisque le bénéfice osseux du traitement cesse après son interruption, l'agence suggère l'utilisation de biphosphonate ou de raloxifène. Elle précise néanmoins que, pour ces médicaments, les effets d'une utilisation supérieure à cinq ans n'ont pas été évalués. Pour conclure, l'agence déclare ne pas souhaiter que soit traitée une patiente asymptomatique¹¹⁸.

Le point de vue des notables de la ménopause.

Suite à la parution de la 'mise au point', l'Association Française pour l'Etude de la Ménopause entre en opposition sur deux registres : 1) le seuil fixé à cinq ans ; 2) l'élaboration de recommandations sur la base d'études américaines.

Premièrement, avec une limite de traitement établie à 5 ans, l'agence vise finalement une utilisation de la thérapeutique strictement curative des symptômes immédiats. Pour les notables de la profession, la décision de l'agence quant à la fixation du seuil des 5 ans représente, en premier lieu, une ingérence qui souligne le dédain des autorités de santé à l'égard des compétences cliniques des professionnels médicaux. En second lieu, la décision apparaît surtout être une mesure arbitraire, puisque sa discussion lors de la réunion du groupe ad-hoc n'avait pas fait l'objet d'un consensus clair. Au contraire, la majorité des médecins s'étaient montrés réticents à déterminer une limite temporelle ou en terme de dosage, pour la bonne raison que ces données s'établissent au cours de la consultation selon le cas qui se présente.

Deuxièmement, les notables de la ménopause acceptent difficilement des recommandations aussi rigides formulées sur la base d'études américaines dont les produits utilisés et population traitée diffèrent des produits et de la population représentatifs du cas français.

Dès la publication de la mise au point de l'Afssaps le 30 janvier 2003, les journées de l'AFEM et divers autres congrès français de la ménopause deviennent alors le siège d'une mobilisation des médecins auxquels les notables de la ménopause demandent de signer une pétition. La pétition, qui confirme ces deux oppositions fondamentales des professionnels à l'égard de l'agence, est envoyée aux médias. Pour les membres de l'agence, la mobilisation

¹¹⁸ C'est à dire une patiente qui ne connaît ni bouffée de chaleur ni ostéopénie.

des notables de la ménopause attire, de manière appréciable, l'attention des acteurs professionnels et profanes de la santé sur les mesures qu'elle a prises.

La mise en lumière de cette contestation n'entraîne aucun retour de l'Afssaps sur ses positions initiales. En l'état, la mise au point demeure favorable au traitement des symptômes immédiats par le THS et souligne une préférence pour la prescription des nouveaux médicaments (raloxifène, biphosphonates...) concernant les symptômes à plus long terme, dus au vieillissement.

* *
*

Au cœur des désaccords motivés par la publication des études épidémiologiques, la différence de mobilisation des notables netteriens et mauvais-jarvisiens de la ménopause est remarquable. Alors que les netteriens s'organisent et prennent systématiquement la parole après la publication des études mettant en question l'utilisation préventive du THS, les notables mauvais-jarvisiens réagissent publiquement avec parcimonie. Ils le font principalement lorsque les hypothèses fondatrices de leur Ecole de pensée peuvent être valorisées (nature des progestatifs et voies transdermiques). Les débats qui ont lieu dans un cercle confidentiel, par exemple lors de la réunion du groupe ad-hoc en 2002, témoignent cependant d'une opinion généralement très favorable des mauvais-jarvisiens à l'égard du THS. Finalement, leur argumentation rejoint à plusieurs égards celle des notables netteriens, même s'ils se montrent plus discrets lors des désaccords. Cette entente amène à deux reprises les notables de la ménopause à formuler un consensus sur l'utilisation longue d'un THS administré en prévention des maladies du vieillissement.

A partir du milieu des années 1990, le silence des instances gouvernementales de santé face aux études épidémiologiques mettant en exergue les risques potentiellement associés à une utilisation préventive du THS a pu apparaître plus surprenant. Entre autres, ce silence s'explique par le faible niveau de preuve des premières études publiées. En revanche, les résultats de la *WHI*, étude épidémiologique randomisée et contrôlée basée sur une population

large, motiveront les membres de l'agence à réagir. Les autorités de santé nationales et européenne entreprennent, par la suite, la révision des notices en prenant en compte les nouvelles données. Ce faisant, l'agence française déstabilise un confort cognitif basé sur des convictions et des présupposés déclamés par les notables de la ménopause et par les firmes pharmaceutiques qui, pendant des années, ont su fournir l'argumentation nécessaire à l'administration longue du traitement hormonal substitutif en France.

La partie qui s'achève a permis d'identifier deux groupes et la façon dont ils se mobilisent face aux différents protagonistes au cours des débats. La partie suivante a pour objectif de présenter comment ces deux groupes se sont formés et quelles sont leurs particularités. Nous verrons que la façon dont ils appréhendent la discipline influence l'organisation de leurs actions d'information auprès des patients et des prescripteurs.

4. La formation des notables de la ménopause.

Nous avons suivi, dans la partie précédente, l'action des notables au cours des désaccords publics. Dans notre étude, le terme 'notable' signifie à la fois 'visible' et 'influent'. Ces professionnels sont, en effet, remarquables et suscitent plus ou moins l'adhésion au cours des désaccords publics que génèrent leurs prises de position au sein des divers supports d'information, grand public ou médicaux. Les notables de la ménopause, soulignant le caractère incertain des études épidémiologiques mises sur la sellette et les biais potentiels de leurs protocoles, suggèrent aux femmes ménopausées de profiter du caractère préventif du traitement. Nous pensons néanmoins que la mise en exergue du caractère incertain des dites études par les notables ne fonde pas, à elle seule, le déni systématique des résultats épidémiologiques, notamment lorsqu'elles soulignent les effets délétères du THS.

Notre propos consiste à présent à détailler l'émergence de ces notables et plus précisément de deux groupes particulièrement visibles au cours des différents débats analysés. Ces deux groupes se différencient autant par l'intensité de leurs oppositions que par la nature de leurs argumentations. Dégagés dans la partie précédente, le consensus et les divergences de ces deux groupes trouvent un certain nombre d'explications dans l'analyse historique proposée à présent. Cette analyse expose la mise en place de ce milieu structuré et relativement stable au cours de l'histoire du THS. C'est au cours des années 1960 avec la naissance de la gynécologie médicale, suivi par l'avènement de l'endocrinologie gynécologique au milieu des années 1970, que ces deux groupes émergent autour de deux leaders : 1) le docteur Albert Netter ; et 2) le professeur Pierre Mauvais-Jarvis. Une conception de l'exercice de la discipline, de la formation académique et de l'utilisation des connaissances thérapeutiques, - particulière à chacun de ces leaders -, a contribué à forger et stabiliser une manière de concevoir et d'utiliser le THS.

4.1. L'enseignement peu structuré de la gynécologie médicale sous Albert Netter : 1960-1975.

Le docteur Albert Netter est reconnu comme l'un des principaux pionniers de la gynécologie médicale en France. Après quelques années d'exercice à l'hôpital Lariboisière (1949-1956), suivies d'une pratique de la gynécologie médicale à l'Hôtel-Dieu (1957-1962), le docteur Netter prend l'initiative en 1963 de mettre en place une consultation gynécologique à l'hôpital « Necker les enfants malades » où il exercera jusqu'en 1975. L'existence de ce service prend alors toute son importance puisque le diplôme de gynécologue médical est officiellement institué en 1955 et rendu effectif en 1963¹¹⁹. En outre, le service est alors l'un des seuls à se consacrer entièrement au suivi gynécologique des femmes sans intervention chirurgicale ni prise en charge spécifique de l'accouchement.

La gynécologie médicale est officiellement reconnue comme une discipline médicale par la création du Certificat d'Etude Spéciale (CES) en 1955. Jusqu'à la création officielle du diplôme, les frontières des disciplines intéressées par les maladies des femmes sont floues. Plusieurs services d'hôpitaux parisiens, principalement orientés vers la chirurgie gynécologique, ouvrent des consultations et mettent en place des enseignements autour des maladies des femmes. Dans un premier temps la gynécologie médicale se situe à un carrefour de connaissances en obstétrique, chirurgie, endocrinologie, dermatologie..., et vise principalement la prévention ou la préparation aux interventions chirurgicales gynécologiques. Une fois le diplôme rendu effectif en 1963, la pratique s'acquiert sur le terrain. La formation a alors essentiellement lieu au sein du service du docteur Albert Netter à l'hôpital Necker.

Dès son exercice hospitalier à l'Hôtel-Dieu, le docteur Netter travaille avec le professeur Musset, chirurgien obstétricien. Ensemble, ils réfléchissent au rôle de l'endocrinologie au cours de l'examen gynécologique, afin de prévenir les interventions chirurgicales parfois mutilantes. Avec la création du diplôme spécifique de gynécologue médical, la collaboration entre les chirurgiens et les endocrinologues spécialisés en gynécologie médicale se renforce. Ces derniers font la sélection des cas à opérer et gardent sous traitements hormonaux les autres patientes. Du côté académique, la spécialité universitaire est enseignée théoriquement

par les chirurgiens dans les différentes régions. Du côté pratique, la nouvelle formation de gynécologue médical, encore peu structurée, se déroule essentiellement « au chevet du malade », notamment après la création de son service par le docteur Netter à l'hôpital Necker.

« C'était une spécialité universitaire, en fonction des régions, enseignée par les chirurgiens. Les CES (Certificat d'étude spéciale) de gynécologie médicale ont été créés par les chirurgiens pour assurer leur recrutement au niveau des interventions. Les gynécologues médicaux triaient les patientes en fonction de leurs besoins en terme de soins médicaux ou plutôt d'interventions chirurgicales. Les relations ont donc toujours été de bonnes qualités, alors que ceux qui ont plus une formation d'obstétriciens ont du mal à lâcher la femme en dehors des grossesses. »

(Endocrinologue, 13)

Dans le service du docteur Netter, ce sont les différents élèves formés à l'exercice médical de la gynécologie au sein du service, qui assurent les enseignements pratiques des étudiants inscrits pour le Certificat d'Etude Spéciale (CES) de gynécologie médicale. Chaque étudiant prend un dossier de patient qu'il remplit lors de son admission. Il pratique ensuite la consultation de façon conjointe avec le gynécologue médical plus expérimenté. A l'issue des consultations entreprises en binôme, chaque cas est discuté dans le couloir avec le reste des élèves inscrits ayant assistés, en aparté, à la consultation gynécologique.

Alors que les produits hormonaux contraceptifs sont encore interdits, la spécialité concentre davantage son intérêt autour du traitement de la stérilité et des règles douloureuses, par une administration d'androgènes. En 1963, l'arrivée des progestatifs nouvellement commercialisés constitue une avancée significative par rapport aux effets secondaires des traitements androgéniques. A l'instar des progestatifs contraceptifs ou en traitement des règles douloureuses, plusieurs applications thérapeutiques des hormones voient le jour à cette époque. Pour autant, la diffusion des connaissances scientifiques au sujet des hormones ne fait pas l'objet d'une véritable formalisation. Par exemple, les vertus thérapeutiques des hormones, encore récentes, ne se dévoilent qu'après une période de tâtonnements durant laquelle les médecins observent les réactions des patients. Chaque cas étant considéré spécifique, dans ce contexte, peu de pratiques peuvent s'inscrire dans une procédure protocolaire. La forme académique d'un enseignement magistral classique n'apparaît pas des plus adaptée face à la situation de la gynécologie médicale naissante.

¹¹⁹ Journal Officiel du 26 janvier 1955 intitulé : « Création dans les facultés de médecine et les facultés mixtes de médecine et de pharmacie d'un certificat d'étude spéciale de gynécologie médicale et d'un certificat d'étude spéciale d'obstétrique ».

Certains professionnels formés à l'époque critiquent ce manque de rigueur de l'enseignement. Ils soulignent par ailleurs le défaut d'ambition du docteur Netter qui a, selon eux, entraîné la disparition de la discipline au sein du paysage médical français.

« J'ai fait un internat, puis, je suis passé chez Netter mais je n'ai pas apprécié car c'était pas un service public. C'était un patron plutôt orienté vers le privé, il n'était pas académique, si vous voulez. Il n'y avait pas assez d'enseignement, pas assez de structuration intellectuellement. »

(Endocrinologue, 15)

Pour d'autres au contraire, le docteur Netter sollicite, notamment au cours des réunions de travail¹²⁰, un échange de point de vue et l'émergence d'idées nouvelles appréciés par le personnel. De ce fait, l'ambiance de travail semble légère et agréable au sein du service.

« Netter alors lui c'était quelqu'un de très intelligent, qui avait plein d'idées et en même temps c'était quelqu'un de très farfelu. Dans son service l'atmosphère était facile. On faisait des réunions le samedi pour parler des dossiers traités dans la semaine. Le patron sortait des idées comme ça, pour voir ce que ça faisait quand ça retombait. On pouvait le critiquer, lui prenait ça en rigolant, et il faisait aussi beaucoup de calembours, oh, alors ça ! Les staffs étaient rigolos. »

(Gynécologue médicale, 49)

Si le désir d'instituer une ambiance de travail stimulante est une des principales volontés du docteur Netter, formaliser la gynécologie médicale comme une spécialité à part entière ne compte pas parmi ses priorités. Pourtant, en 1970 il rédige des articles dans les revues médicales dans le but de rendre visible sa discipline d'endocrinologue spécialisé dans la gynécologie médicale, avec par exemple l'article intitulé '*La gynécologie médicale : une spécialité*'¹²¹. Mais à la même période, la réforme hospitalière dite 'réforme Debré', rend obligatoire la règle du 'plein-temps' pour les chefs de service en 1968¹²². Ceux-ci doivent alors choisir de s'orienter ou non vers le statut de professeurs hospitalo-universitaires. Dans ce cadre, outre leur activité de chef de service, ils sont chargés d'enseignements, voire titulaires d'une chaire. En choisissant cette option, ils ont le pouvoir de nommer agrégés leurs chefs de clinique. Le docteur Netter décline cette sollicitation parce qu'il souhaite conserver une activité libérale auprès de sa clientèle de ville. Ce faisant, il perd simultanément son poste de chef de service et le pouvoir de nommer ses élèves agrégés.

« Si la gynécologie médicale n'a pas été une spécialité universitaire, c'est la faute de Netter qui a refusé le plein-temps en 68. Il n'a donc pu nommer personne »

(Endocrinologue, 12)

¹²⁰ Dans le jargon médical, ces réunions sont appelées : « staffs communs ».

¹²¹ Netter A., Férin J. *La gynécologie médicale : une spécialité*. *Gynécologie Obstétrique*.1970;69:Suppl 5:673-6.

¹²² Jamous H., *Sociologie de la décision*, Paris : éd° du CNRS, 1969, p.257. L'auteur analyse la réforme Debré comme le résultat d'un processus de décision.

Il faudra attendre l'arrivée du professeur Pierre Mauvais-Jarvis, qui remplace le docteur Netter au sein du service d'endocrinologie gynécologique de l'hôpital Necker en 1974, pour que soient nommés les premiers agrégés de la discipline.

Sur le plan des connaissances, l'exercice clinique de la consultation repose principalement sur l'essor de l'endocrinologie gynécologique. Dans ce cadre, le développement des traitements hormonaux représente l'une des principales avancées. Bien qu'amorcé avant la deuxième guerre mondiale, le développement des hormones connaît cependant un ralentissement durant le deuxième conflit mondial. La fin des années 1960 marque le véritable tournant pour la gynécologie médicale qui intègre alors pleinement la richesse qu'apportent les traitements hormonaux en terme de thérapeutiques permettant de pallier toute sorte de maux gynécologiques. Dès cette époque, l'équipe du docteur Netter s'intéresse aux femmes dont les symptômes vont des règles difficiles au péril de la grossesse. Dans ce cadre, l'administration de progestatifs apparaît être une option thérapeutique intéressante. Pour les firmes pharmaceutiques, le service représente le pourvoyeur privilégié des utilisatrices potentielles de traitements hormonaux. Dans le domaine des essais thérapeutiques, les représentants des firmes s'adressent au docteur Netter qui répartit ensuite les recherches parmi les membres de son équipe. Ces derniers élaborent les protocoles de recherche en accord avec la firme. Les crédits de recherche sont ensuite négociés et versés sur le compte du service hospitalier. Pour les firmes, outre l'apport scientifique que constitue l'observation des effets bénéfiques et délétères de leurs produits, l'essai thérapeutique constitue également un moyen de diffuser les innovations thérapeutiques auprès des médecins, par le biais de publications principalement¹²³.

« Dans le service de Netter, un jour Clin Byla venait avec un produit, ensuite c'était un autre laboratoire pour un autre. (...) Entre 1965 et 1975 il y a donc eu une efflorescence de produits des laboratoires qui cherchaient à avoir un impact sur les gynécologues. Or, si vous faites une expérimentation, vous faites aussi un article que vous diffusez partout, et du coup les gens utilisent le produit.»

(Gynécologue médicale, 49)

Outre le créneau des essais thérapeutiques et des publications, l'équipe du docteur, qui s'étoffe dans les années 1960, s'investi dans l'activité de diffusion de l'information médicale par le biais des « Assises de Gynécologie » qu'organise annuellement la Société Française de Gynécologie médicale créée en 1930. Certains membres de l'équipe écrivent également des

¹²³ Après la formalisation du protocole entreprise par l'industriel commanditaire de l'essai thérapeutique, celui-ci entre dans une relation de collaboration nécessaire avec les cliniciens qui réaliseront l'essai. Cette relation est décrite dans la thèse de Sébastien Dalgarrondo : *La recherche thérapeutique VIH en France : une recherche négociée*, in *Analyse sociologique des essais thérapeutiques*. 2001, p.155-184.

ouvrages de vulgarisation ou de formation à la gynécologie médicale. Pour la ménopause, dès 1968, le docteur Netter se demande s'il est possible de retarder la survenue des symptômes avec son article '*Est-il possible de retarder les désavantages de l'âge ?*'¹²⁴.

Alors que certains gynécologues médicaux de cette période nouent des contacts avec les firmes qui représentent parfois un tremplin pour leur carrière, d'autres sont plus critiques à l'égard du lien tissé entre les médecins du service et les laboratoires. Pour eux, ce phénomène entache la réputation du service et au-delà, de la nouvelle discipline de gynécologue médical - qui est alors essentiellement perçue comme une activité mercantile et rémunératrice. Pour certains, sous prétexte de rebondir sur les revendications féministes des années 60, les laboratoires investissent des marchés qualifiés de 'marchés du médicament de confort'. Ce sont des territoires thérapeutiques très recherchés par les laboratoires, parce que les utilisatrices utilisent les traitements plusieurs années de suite, contrairement à l'utilisation ponctuelle des thérapeutiques antibiotiques, par exemple. Dès le départ, l'industrie pharmaceutique s'est donc fortement investie dans le champ de la gynécologie médicale. Pour certains, cette emprise des firmes explique pourquoi l'institutionnalisation de la gynécologie médicale comme discipline à part entière est difficile à mettre en place. Le professeur Mauvais-Jarvis, promu à la première agrégation d'endocrinologie en 1966, puis chef de service d'endocrinologie gynécologique à la suite du docteur Netter, fait part de son sentiment sur l'aspect financier de la discipline qui paralyse son institutionnalisation. Ce faisant, il critique le choix de l'exercice libéral opéré par le docteur Netter.

« J'avais aussi beaucoup d'ennemis, pas parmi les gynécologues obstétriciens, mais parmi les gynécologues médicaux ... qui considéraient que c'était une spécialité à fric. C'est ce qu'on a d'ailleurs toujours reproché à cette spécialité et c'est le principal drame peut-être. C'est ce que j'avais expliqué dans mon article du journal *Le Monde* d'ailleurs¹²⁵, c'est qu'il y avait les laboratoires derrière, et le fric. Ça a empêché la spécialité d'avancer – ce qui lui fallait c'était des universitaires à l'abri des pressions financières. »

(Professeur Mauvais-Jarvis, chef de service retraité de l'hôpital Necker)

Dans l'article du journal *Le Monde* cité par le professeur Mauvais-Jarvis, le plaidoyer en faveur d'une institutionnalisation de l'endocrinologie gynécologique est plus subtil. Il montre, dès 1979, l'importance de former des gynécologues médicaux universitaires afin d'améliorer

¹²⁴ Netter A., Pequinot H. Bour H., Funck-Brentano JL. Royer P. *Est-il possible de retarder les désavantages de l'âge ? Presse Médicale*. Nov 1968 9;76(43):2059-62.

¹²⁵ *Le Monde*, 7 mars 1979 « Plaidoyer pour une gynécologie moderne ». *Le Monde*, 11 juin 1980 « Une nouvelle spécialité : la médecine de la reproduction ».

la qualité de la recherche en France, et de pallier la désinformation médiatique prodiguée au sujet des traitements hormonaux :

« (...) En France il n'existe aucune étude épidémiologique conduite de façon systématique par les pouvoirs publics sur la contraception, et les travaux français doivent se référer aux données anglo-saxonnes sur le sujet. (...) La France demeure trop souvent absente des grandes confrontations internationales (...) L'insuffisance de praticiens universitaires reconnus se traduit par une faiblesse doctrinale telle que les médias diffusent des informations contradictoires sur la contraception, le traitement de la ménopause, les cancers génitaux, sans pouvoir, si honnêtes soient-elles, se garantir auprès de personnalités notoirement compétentes et d'une intégrité pour ainsi dire statutaire (...) »

(Professeur Mauvais-Jarvis, Le Monde, 7 mars 1979)

Au final, le docteur Netter reste cependant souvent cité comme étant le père d'un service essentiellement voué aux maladies des femmes. De nombreux gynécologues médicaux formés à partir de 1963 gardent en mémoire la qualité de la pratique clinique exercée par les professionnels composant le service de l'époque. Lorsqu'il reprend l'activité hospitalière du docteur Netter en 1975, le professeur Mauvais-Jarvis a l'intention de consolider la discipline autour des différents champs qui la composent, et pour ce faire, il met en œuvre une action collective cohérente. S'appuyant sur le substrat laissé par son prédécesseur, il tente de renforcer l'ancrage officiel de la discipline et sa légitimité scientifique.

4.2. Le service d'endocrinologie gynécologique de Pierre Mauvais-Jarvis : 1975-1994.

Successeur du docteur Netter, le professeur agrégé en endocrinologie Pierre Mauvais-Jarvis, hérite d'un service réputé dans le domaine de la gynécologie, et de son équipe de médecins. Le problème auquel le jeune agrégé tente de faire face, consiste à rendre légitime la discipline dans un paysage européen changeant. En effet, le traité de Rome engendre, entre autres, une homogénéisation des diplômes au niveau européen. Ce faisant, l'existence de la discipline de gynécologue médical, qui n'existe qu'en France comme spécialité à part entière, est fortement remise en cause. Sur le plan des connaissances, de part sa formation au sein d'un laboratoire de recherche de l'INSERM et dans plusieurs services d'endocrinologie et de gynécologie, le jeune médecin adopte une forme de réflexion basée sur la recherche scientifique de la preuve. Sous son influence, la gynécologie médicale change de visage en ce sens que le regard clinique apparaît moins révélateur que le résultat de dosages hormonaux et autres méthodes formelles de suivi gynécologique qui se mettent alors en place. En outre,

Pierre Mauvais-Jarvis met en œuvre une action collective visant à la diffusion de ses hypothèses de recherche.

Durant l'internat, Pierre Mauvais-Jarvis pratique la gynécologie, entre autres, dans les services de chirurgie et obstétrique du professeur Musset et de gynécologie médicale d'Albert Netter. Au cours de son clinicat, il opte définitivement pour l'endocrinologie gynécologique après être passé par la première chaire d'endocrinologie de Paris du professeur Decourt. Sur conseil du professeur Jayle, biochimiste à la Faculté de Paris, il s'oriente vers la recherche. En 1963, il est nommé chargé de recherche à l'INSERM où il exerce, cinq années durant, dans le service du professeur de biochimie, Etienne-Emile Baulieu. Ensemble ils développent un champ de connaissance sur les hormones androgènes, sur l'hirsutisme et le tissu féminisant, et publient de nombreux articles dans des revues internationales. A partir de l'obtention de son agrégation d'endocrinologie en 1966, il prend en charge l'enseignement jusqu'en 1968, au côté de son maître, le professeur Decourt.

Conformément au choix entrepris quelques années plus tôt, le professeur s'oriente vers l'endocrinologie de la reproduction et rédige l'ouvrage *'Médecine de la reproduction : gynécologie endocrinienne'*, ouvrage qui sera édité trois fois¹²⁶. Après cinq années - qu'il qualifie lui-même *'d'années de traversée du désert'* -, le professeur ouvre une consultation non spécialisée dans le service d'accueil de la Salpêtrière (Paris). Il mettra en particulier en pratique sa connaissance des androgènes. Puis, après avoir passé un concours en 1974, il prend définitivement la place de chef de service à la suite du Docteur Netter à l'hôpital Necker.

Enrichi par l'apport de différents 'pères spirituels' et par ses diverses activités dans des instituts de recherche en biochimie et en endocrinologie, ainsi que par le contact d'équipes internationales de biochimistes, le professeur développe ses propres idées maîtresses. Au nombre de celles-ci comptent d'abord l'utilisation des androgènes, ensuite l'hypothèse de bienfaits des progestatifs sur les maladies bénignes du sein, et enfin l'intérêt des voies transdermiques pour les traitements progestatifs et pour les traitements œstrogéniques de la ménopause.

¹²⁶ Mauvais-Jarvis P. *Médecine de la reproduction : gynécologie endocrinienne*. 1^e édition 1982 et 2^e édition 1986 avec Sitruk-Ware L.R. – 3^e édition 1997 avec Schaison G. et Touraine P.

« Lors de mon semestre d'endocrinologie, j'avais Pierre Mauvais-Jarvis comme chef de service, il était agrégé en endocrinologie, et plus spécialement axé sur la reproduction chez l'homme et la femme. Il était à la tête d'un laboratoire de recherche et s'intéressait à l'aspect clinique et fondamental du mécanisme d'action des hormones stéroïdes. Dans son labo il étudiait le mode d'administration percutané des médicaments, et particulièrement des hormones stéroïdes. De façon surprenante, j'ai travaillé avec lui et ça a satisfait aux quatre curiosités que j'avais au départ, c'est à dire l'endocrino, la gynéco, la biochimie et même la dermatologie, mais plus sous l'aspect d'un médicament qui passe par la peau. Dans ce registre, il était le précurseur. Le traitement par administration transdermique était innovant, voir confidentiel. Mauvais-Jarvis avait un caractère extrêmement dur, ce qui fait que finalement peu de gens ont travaillé avec lui. Mais il était quelqu'un de très rigoureux dans son raisonnement. »

(Endocrinologue, 13)

Devenu professeur titulaire en 1978, il dirige effectivement la chaire d'endocrinologie gynécologique et participe à la maquette du Diplôme d'Etudes Spécialisées (DES) qui remplace, conformément aux directives européennes, les anciens CES au début des années 1980. A cet effet, il rédige trois ouvrages en 1977, 1978 et 1979 intitulés '*Gynécologie. Certificat intégré de gynécologie*' en collaboration avec le professeur Roland Taurelle¹²⁷. Pendant quelques années, CES et DES sont dispensés de manière parallèle, ce qui laisse encore le choix aux gynécologues médicaux de passer ou non par l'internat. Mais en 1983, le DES devient un Diplôme d'Etudes Spéciales Complémentaires (DESC) exclusivement réservé aux titulaires d'un internat, et l'année suivante la voie des CES est définitivement abrogée.

« Moi je suis passé par la voie de l'internat. A l'époque il y avait encore deux voies pour être spécialiste : il y avait la voie de l'Internat et la voie des CES, certificat d'étude spécialisée. Donc on passait le concours de l'Internat, et si on était nommé, on avait 4 ans pour se former dans une spécialité. Les 4 ans étant séparés en 8 stages de six mois. Et au cours de ces stages on devait faire un certain nombre de semestres dans la spécialité pour valider une spécialité. Et donc moi j'ai validé l'endocrinologie, et puis en plus de l'endocrinologie, j'ai validé la gynécologie médicale. Moi j'ai la qualification de spécialiste en endocrinologie et je suis aussi gynécologue médicale. J'ai fait un cursus comme ça. Et je n'ai pas de spécialisation en gynéco obstétrique, ce qui aurait demandé de faire beaucoup plus gynéco obstétrique à l'époque. J'ai fait mon Internat entre 75 et 81, et après ce qui s'est passé c'est que les CES qui existaient encore, ont été supprimés entre 84 et 86. »

(Endocrinologue, 12)

Lorsqu'il prend la succession du docteur Albert Netter, en 1974, le changement de direction ne s'opère pas sans heurt au sein de l'ancienne équipe. Amené pour un temps à la conserver dans son intégralité, le chef de service se sépare très rapidement de quelques-uns de ses éléments. Ainsi quelques élèves issus du service d'Albert Netter quittent le service. Le différend à l'origine du départ des anciens élèves du docteur Albert Netter peut être expliqué par la confrontation de personnalités affirmées, mais surtout par une conception différente de

¹²⁷ Le professeur Roland Taurelle exerce aujourd'hui en tant que chef de service en gynécologie à l'hôpital Georges Pompidou (Paris).

l'activité du gynécologue médical. Les médecins passés dans les deux services soulignent la divergence d'appréhension de la discipline par le docteur Albert Netter et par le professeur Pierre Mauvais-Jarvis. Le docteur Netter est qualifié par ses anciens élèves comme quelqu'un de créatif qui laisse s'exprimer librement les différents membres du service quels que soient leurs statuts. A contrario, à l'époque où les gynécologues médicaux ont le choix entre le CES ou l'Internat d'endocrinologie, certains disent que le professeur Mauvais-Jarvis dénigre les gynécologues médicaux issus des CES. De plus, le professeur a plutôt une pensée structurée par le raisonnement des biochimistes et des endocrinologues, ainsi que des hypothèses de travail. De cet état d'esprit scientifique découle l'ambition de faire basculer la gynécologie médicale typique de « l'époque Netter » et principalement basée sur l'observation clinique des symptômes vers une endocrinologie gynécologique davantage basée sur les résultats de dosages hormonaux.

« Mauvais-Jarvis, son truc c'était la biochimie. Il vous a peut-être dit que c'était le filleul de Jayle. Jayle était son parrain et il a d'ailleurs dû travailler chez Jayle, c'est ce qui l'intéressait. D'autre part, il avait peur des malades et de la vue du sang. Je pense qu'il ne supportait pas la maladie. C'est quelqu'un de très affectif, mais justement il ne veut pas entendre parler de tout ça. Il préfère raisonner de manière biochimiste. Il veut que '2 plus 2 égal 4'. Sa manière de traiter pouvait sembler déshumanisée en apparence, mais c'est simplement parce qu'il ne supportait pas la souffrance. (...) Il avait son staff de gens qui étaient impliqués dans le service au plan hiérarchique, les chefs de clinique et puis les attachés c'était déjà le bas de l'échelle. Il considérait que les gynécologues étaient des abrutis complets. C'était des types nuls qui ne connaissaient rien à rien. (...) Les gens de la hiérarchie ? Vous aviez Sitruk-Ware, et puis Frédérique Kuttenn aussi, Anne Gompel était chef de clinique, et à l'époque il y avait aussi l'agrégé de Frédérique Kuttenn : Thalabard qui était aussi dans le service. C'était le gratin qui se réunissait lors de réunions sérieuses, nous n'y étions pas. Par contre, il y avait un jour de consultation. A l'époque il faut dire que c'était plutôt les gens pleins temps qui faisait les réunions et qui vivaient en quelque sorte à l'hôpital. Nous étions des mi-temps avec parallèlement une activité privée les après-midi.»

(Gynécologue médical, 49)

La réforme du système hospitalier jointe à une conception particulière de l'activité de gynécologue par le professeur Pierre Mauvais-Jarvis explique en partie la césure entre quelques-uns des anciens élèves d'Albert Netter et le nouveau chef de service. Du coup, après sa titularisation en 1978, le professeur Mauvais-Jarvis se consacre à la constitution de sa propre équipe d'élèves issus de l'Internat, qu'il envisage de nommer agrégés, notamment en vue de faire perdurer l'enseignement de la discipline. Parallèlement, il fait la promotion de la discipline - promotion principalement assurée à la fin des années 1970 par le docteur Escoffier-Lambiotte au sein du Journal *Le Monde*, - car il a une conscience claire du statut précaire de l'endocrinologie gynécologique étant donné son atypisme dans le paysage français et européen¹²⁸. Il publie également des articles dans les revues médicales pour sensibiliser les

¹²⁸ *Le Monde*, 7 mars 1979 « Plaidoyer pour une gynécologie moderne ».

Le Monde, 11 juin 1980 « Une nouvelle spécialité : la médecine de la reproduction ».

médecins à ce problème, tel que l'article intitulé '*L'endocrinologie est-elle seulement un aspect de la médecine ou une forme de médecine ?*'¹²⁹.

L'exercice rigoureux d'une profession basée sur des hypothèses solides procède également de cette logique de reconnaissance et de légitimation. Ainsi, comme observé plus haut, Pierre Mauvais-Jarvis fait figure de précurseur au sujet du traitement de la ménopause par voie transdermique. Idée née en France dans le laboratoire du professeur Félix Jayle, elle continue son chemin au sein du laboratoire de recherche dans lequel exerce le professeur. Finalement, l'idée intéresse une petite firme pharmaceutique française et familiale, Besins-Iscovesco. La collaboration du professeur et de la firme naît au début des années 1970. Mélange de savoir endocrinologique et de moyens industriels, le traitement oestrogénique par application d'un gel est développé et mis sur le marché en 1973, avec pour objectif de soulager les femmes des symptômes de leur ménopause. Dès sa diffusion, le produit est rapidement présenté lors des différents congrès médicaux. Pour transmettre une information claire et attrayante au sujet de ce nouveau traitement, le professeur propose à la firme l'intégration d'un de ses élèves, le docteur Bruno de Lignières. Le professeur Mauvais-Jarvis rédige également des publications relatives à sa découverte¹³⁰. Le succès relatif de la firme lui permet d'engranger des bénéfices qui pourvoient, en partie, au besoin en matériel et en personnel du service de l'hôpital Necker. Rapidement, une équipe de recherche se constitue autour du professeur Mauvais-Jarvis, notamment étoffée par des correspondants hospitaliers issus des différentes disciplines requises pour étudier les impacts de la molécule sur l'organisme (os, sein, utérus, modification des lipides...).

Pendant la décennie qui suit la sortie du traitement hormonal sous forme de gel, la firme Besins-Iscovesco demeure la seule sur le segment de la voie transdermique. Le produit connaît cependant un essor limité, à l'instar des petits laboratoires concurrents investis dans la voie orale oestrogénique ou oestroprogestative¹³¹. Lorsque la firme Ciba-Geigy rachète les

¹²⁹ Mauvais-Jarvis P. *L'endocrinologie est-elle seulement un aspect de la médecine ou une forme de médecine ?* Revue du Praticien, Dec 1975 21;25(59):4647-9

Mauvais-Jarvis P, Lecomte P, Kuttenn F. *L'Endocrinologie gynécologique en 1977*. Revue du Praticien, Mar 1977 21;27(17):1011-29.

¹³⁰ Bercovici JP, Mauvais-Jarvis P. *Physiological basis of steroid hormone therapy by percutaneous approach*. La Presse Médicale, Sept 1971 18;79(38):1675-8.

Mauvais-Jarvis P, Bercovici JP. *Hormone therapy by percutaneous route. Physiological bases. Clinical Applications*. Thérapeutique, Mai-Juin 1972;48(5):403-6.

¹³¹ Dans tous les cas, l'adjonction d'un progestatif est nécessaire pour pallier le risque de cancer de l'utérus favorisé par les oestrogènes administrés seuls.

découvertes du professeur américain Maibach sur le timbre oestrogénique¹³², sa commercialisation à partir de 1986 engendre une poussée des ventes. Consécutivement, de nombreux laboratoires produisent leur propre timbre, et l'équipe du professeur Mauvais-Jarvis se dissémine, plusieurs membres devenant consultants au sein des différentes firmes pharmaceutiques investies dans ce nouveau segment. L'éparpillement de ses différents membres fait perdre un peu de poids à l'École de pensée 'mauvais-jarvisienne' autrefois rassemblée dans le même environnement hospitalo-universitaire. Simultanément, cette relative dissolution d'un groupe autrefois homogène permet l'investissement rapide des firmes pharmaceutiques dans le marché des voies percutanées.

Au cours des années 1970, les recherches et le statut du professeur Pierre Mauvais-Jarvis, font de lui l'un des experts les plus reconnus dans le domaine de l'endocrinologie gynécologique. Si bien qu'il est rapidement sollicité pour expertiser les dossiers proposés par les firmes au niveau des instances gouvernementales qui autorisent la mise sur le marché des médicaments¹³³. Lorsqu'il délaisse cette fonction à la fin des années 1970, il recommande son élève agrégée, le professeur Frédérique Kuttenn. En 1978, le professeur Kuttenn participe ainsi à la révision des anciennes notices du Vidal. Elle sera également promue à la tête du service lorsque le professeur Mauvais-Jarvis part en retraite en 1994. L'accès aux instances gouvernementales constitue un vecteur de transmission des hypothèses qui guident les recherches du professeur et de son équipe.

La transmission du savoir passe également par d'autres supports tels que les congrès médicaux, les publications ou les médias. Au niveau de la recherche, l'association des hormones administrées donne lieu à des études d'observation entreprises sur la cohorte des femmes ménopausées traitées au sein du service. L'équipe Mauvais-Jarvisienne qui travaille sur les avantages de la progestérone dans le traitement des mastoses (maladies bénignes du sein) et sur des vertus du traitement hormonal transdermique qui évite le premier passage hépatique du produit, a des correspondants travaillant sur la même problématique au niveau international. Les travaux de l'équipe des endocrinologues français sont donc reconnus à

¹³² H.I. Maibach, department of Dermatology. University of California School of medicine, San Francisco, California, USA.

¹³³ Pour une histoire des instances gouvernementales chargées de donner l'autorisation de mise sur le marché des médicaments, cf Chauveau S., L'invention pharmaceutique, 2000.

l'échelon mondial, et intéressent principalement des chercheurs en biochimie américains¹³⁴. Les hypothèses qui guident l'exercice thérapeutique et la recherche du service se répercutent également au sein des congrès où interviennent certains membres de l'équipe. C'est notamment le cas du docteur Régine Sitruck-Ware qui s'illustre comme la congressiste de l'équipe, notamment dans le champ de la ménopause, entre le milieu des années 1970 et le milieu des années 1980 - avant qu'elle ne soit embauchée par le laboratoire Ciba-Geigy sur la nouvelle voie d'administration par timbre, en 1986.

Enfin, quelques-uns de ses élèves sont sollicités pour la rédaction d'articles spécialisés. A ce titre, il est intéressant de relever l'article publié en 1993 sur la relation entre la progestérone et les maladies bénignes du sein. En effet, le professeur J.C. Thalabard et sa doctorante, G.Plu-Bureau, tirent d'une étude des résultats qui valident la vertu d'un progestatif particulier sur les tumeurs bénignes du sein¹³⁵. La confirmation de cette hypothèse permet pour partie de (re) connaître les idées du professeur. D'autre part, quelques membres de l'équipe investissent la sphère grand public par le biais des revues féminines, des journaux quotidiens nationaux ou encore des ouvrages de vulgarisation¹³⁶.

Pour résumer, l'apport du professeur Mauvais-Jarvis, dans le secteur de la gynécologie et particulièrement dans le champ de la ménopause, consiste à développer une action collective de mise en lumière de ses découvertes et du travail entrepris dans son service. D'abord, lui-même professeur titulaire de la chaire d'endocrinologie, procède à un enseignement conforme à sa façon de penser l'endocrinologie gynécologique. Ensuite, le rapprochement de la firme Besins-Iscovesco permet l'apport des fonds nécessaires au fonctionnement de la recherche, et la concrétisation d'hypothèses sur l'efficacité d'un traitement transdermique de la ménopause. L'équipe est également présente sur les scènes médicale et publique puisqu'elle participe aux congrès nationaux et internationaux, et publie des recherches entreprises au sein du service, ainsi que des ouvrages de formation pour les médecins ou de vulgarisation à visée du grand public. Et puis, la présence de certains des membres dans les instances gouvernementales de délibération au sujet des autorisations de mises sur le marché des médicaments est une position stratégique qui permet de faire valoir leurs idées. De même, le rapprochement de quelques membres avec les journalistes constitue

¹³⁴ Comme l'atteste le compte-rendu de journées de formation ayant eu lieu dans le service en 1976 : Cf. *Percutaneous Absorption of steroids*. Academic Press, 1980

¹³⁵ Plu-Bureau G, Bureau D, Thalabard JC. *L'évaluation économique des traitements médicaux : Méthodes et enjeux*. *Rev Prat*. 1993 Dec 15;43(20):2665-9.

¹³⁶ Mauvais-Jarvis P., Bricaire C. *Bien vivre sa ménopause*. 1994

un moyen de mettre en valeur le point de vue de l'équipe au sujet des thérapeutiques et de l'exercice médical de la gynécologie. La place qu'occupe l'équipe du professeur Mauvais-Jarvis dans le champ de la gynécologie médicale, et particulièrement de la ménopause, est très différente de celle qu'occupent parallèlement les anciens élèves du docteur Netter partis faire leur carrière en marge du système hospitalo-universitaire.

4.3. L'Association Française pour l'Etude de la Ménopause (AFEM) : 1979-2003.

Le docteur Henri Rozenbaum, ancien chef de service du docteur Netter devient médecin vacataire dans le service du professeur Pierre Mauvais-Jarvis. Préalablement, il crée dès 1972 une consultation gynécologique dans laquelle il reçoit entre autres, des jeunes filles en quête de contraception et des femmes ménopausées à l'hôpital Antoine Béchère. De cette expérience de prise en charge des symptômes de la ménopause naît cette idée de fonder, en 1979, l'Association Française pour l'Etude de la Ménopause (AFEM). Ce faisant, il focalise l'attention sur un phénomène de médicalisation des symptômes de la ménopause qui ne fera que croître.

Le cas du docteur Henri Rozenbaum illustre non seulement une quête de reconnaissance, mais également une divergence dans la façon de percevoir le soin des femmes et l'agencement du savoir en gynécologie, par rapport au jeune chef de service, Pierre Mauvais-Jarvis. Le professeur Mauvais-Jarvis constitue son équipe autour d'une Ecole de pensée reposant sur des hypothèses scientifiques. A contrario, les représentants de l'AFEM ne sont pas des scientifiques investis dans la recherche fondamentale ou clinique, puisqu'ils ont fait le choix de garder leur activité libérale de consultation. Il s'agit moins pour eux d'expérimenter puis de valider des hypothèses, que de diffuser des connaissances concernant les thérapeutiques. Pour les différents membres de l'AFEM, le dynamisme du secteur de la ménopause dépend de la panoplie thérapeutique proposée aux femmes et aux médecins. Ses membres vont donc davantage cultiver la diversité, et tenter d'apaiser l'antagonisme qui entraînerait le discrédit de certaines catégories de produits. Ainsi, les découvertes du professeur Mauvais-Jarvis, au sujet des voies transdermiques, sont mises au même niveau que les autres produits.

Perçu aujourd'hui comme l'un des acteurs les plus investis dans le champ de la ménopause en France, le docteur Henri Rozenbaum entreprend son Internat entre 1964 et 1967. Chargé de famille, il trouve un revenu d'appoint en prenant des notes pour le laboratoire familial Clin-Comar-Byla. Ce passage au sein de l'industrie pharmaceutique inspire le sujet de sa thèse. Celle-ci, présentée en 1968 est en relation étroite avec les débats de l'époque. Elle porte sur l'information médicale au sujet des risques et des bénéfices attendus des contraceptifs oraux. Après validation du diplôme, il est rapidement nommé chef de clinique dans le service d'Albert Netter avec lequel il écrit plusieurs ouvrages et articles¹³⁷. Parallèlement, il garde des liens avec la firme Clin-Comar-Byla dont il assure la promotion, en 1972, de la pilule 'mini-dosée' au sein des congrès et parfois dans la presse, notamment féminine¹³⁸. Dans le milieu des années 1970, il est à l'origine du développement d'une pilule contraceptive biphasique¹³⁹. Dès lors, Henri Rozenbaum monte en grade au sein de la firme et apparaît plus généralement comme un spécialiste des hormones sexuelles.

Lorsque le professeur Mauvais-Jarvis arrive dans le service de l'hôpital Necker au début des années 1970, il perçoit mal l'autonomie intellectuelle et financière du docteur Rozenbaum, d'autant que le service est déjà partenaire du laboratoire pharmaceutique Besins-Iscovesco autour de la découverte sur les voies transdermiques. Cette alliance, de notoriété publique au sein du milieu médical, permet de subvenir aux besoins financiers nécessaires au fonctionnement du service. Dans ce cadre, le professeur Mauvais-Jarvis ne cautionne pas l'activité pharmaceutique parallèle et officieuse de certains médecins, tel que le docteur Rozenbaum. Pour lui, il est inacceptable que ces médecins nouent des alliances pour leurs comptes personnels, qui n'apportent aucun profit financier au service. Cette règle de conduite édictée par le professeur engendre le départ des médecins concernés.

« Je suis resté très peu de temps puis le torchon a vite brûlé et on s'est séparé. Avec Mauvais-Jarvis, il fallait être aux ordres. Il avait des idées arrêtées et un projet scientifique à adopter. Pour vous donner un exemple toujours actuel, Mauvais-Jarvis avait posé comme postulat que la progestérone protégeait contre le cancer du sein. Or, toutes les études actuelles montre que les risques existent davantage si on donne de la progestérone. A l'époque, j'avais d'ailleurs écrit un article intitulé "*l'Illusion progestative*". Car c'est vrai, on n'en savait rien à l'époque de la protection ou non. C'est un des exemples. Nous avons eu d'autres pommes de discorde, mais celle là était une des pommes de discorde essentielles. Dr X aussi était parti

¹³⁷ Par exemple un des derniers ouvrages qu'ils ont écrits ensemble : Netter A., Rozenbaum H. La contraception : principes et applications pratiques pour le généraliste et le gynécologue, 1975.

¹³⁸ Ovulène 50, 1mg, 50 gamma mise sur le marché en 1971 par le laboratoire Byla et retirée du marché en 1986. Cette pilule considérée à l'époque 'mini-dosée' passe dans la catégorie des 'normodosée' avec l'arrivée de pilules plus récentes et encore moins dosées.

¹³⁹ Le contraceptif oral biphasique nommé 'Adépal', mis sur le marché en 1976, est sensé empêcher le problème des saignements intercurrents en milieu de cycle.

pour la même raison. La qualité d'un type comme Netter, il avait des défauts comme tous, mais sa qualité essentielle c'était de laisser s'épanouir les gens. Il n'imposait rien. »

(Docteur Rozenbaum, Gynécologue médical)¹⁴⁰

Comme de nombreux médecins qui souhaitent conserver une activité libérale et celle de consultant auprès des firmes pharmaceutiques, le docteur Rozenbaum quitte le service du professeur Mauvais-Jarvis. D'autres gynécologues médicaux formés par le docteur Netter choisissent la voie du secteur libéral, parce que leur maître n'ayant pas nommé d'agrégé, ils ne peuvent s'assurer une carrière au sein du milieu académique. Avec l'arrivée du professeur Mauvais-Jarvis, les anciens membres du service du docteur Netter deviennent, en quelque sorte des subalternes, notamment parce que le professeur réserve ses postes d'agrégés à ses élèves formés à l'endocrinologie gynécologique et particulièrement à ceux qui adhèrent à ses hypothèses.

« J'appartenais à cette génération charnière qui devait choisir entre le plein-temps ou le mi-temps hospitalier. Et je ne voulais pas être plein-temps car j'avais de la clientèle en ville et que je n'étais pas enclin à faire tout ce qu'il fallait faire pour être hospitalier. Je n'aurais pas pu rester chez Netter car il ne nommait personne. Vous savez c'était au piston ... C'est aussi pour cela que Dr V n'a pas été nommé. Dr S aussi car il ne voulait pas jouer le jeu. Moi je n'ai même pas essayé. J'ai choisi. Comme chef de clinique je devais choisir le partiel ou le plein-temps. Moi j'ai choisi le temps partiel. Je n'ai jamais regretté. »

(Docteur Rozenbaum, Gynécologue médical)

Pour le docteur Rozenbaum, initialement investi dans le secteur de la contraception, sa manière d'exercer la gynécologie médicale, en gardant une certaine proximité aux firmes pharmaceutiques, le dote d'un certain savoir-faire pour communiquer l'information médicale. Rapidement, il s'engage dans la voie des traitements hormonaux de la ménopause, comme l'atteste la parution en 1971 du premier ouvrage français de vulgarisation sur le sujet intitulé simplement '*La ménopause*'¹⁴¹. Le professeur Mauvais-Jarvis et son équipe s'intéressent simultanément à ce sujet, comme en témoigne un article de la revue féminine *Marie-Claire* paru en septembre 1972¹⁴². Dans cet article intitulé « *Hormones contre les rhumatismes* », le professeur fait part de son intérêt pour la voie transdermique des hormones substitutives de la ménopause parce que, selon lui, les comprimés fatiguent le foie, entraînant des troubles digestifs et circulatoires.

¹⁴⁰ Dans cette citation, la 'pomme de discorde principale' dont parle le docteur Rozenbaum masque un désaccord profond concernant le comportement que les médecins doivent adopter vis à vis des firmes dans le cadre du service dirigé par le professeur Mauvais-Jarvis.

¹⁴¹ Rozenbaum H. *La ménopause*, 1971.

¹⁴² *Marie-Claire*, septembre 1972 « *Hormones contre les rhumatismes* ».

Le premier congrès international de la ménopause a lieu à la Grande Motte en juin 1976. L'événement, organisé par l' 'American Geriatric Society', la 'faculté de médecine de l'université de Montpellier' et l' 'International Health Fondation', est financé par le laboratoire Organon. Ce dernier commercialise, depuis 1965, le comprimé nommé 'Ovestine', qu'il remplace, en 1977, par le produit nommé 'Synapause'. Il est donc directement intéressé par le financement d'un tel événement. Le premier congrès tente d'élaborer « un consensus des recherches sur la ménopause ». A l'occasion du second congrès qui se déroule en 1978, l' 'International Health Fondation' devient l' 'International Ménopause Society' (IMS), et se détache du lien exclusif au laboratoire Organon. Du côté français, quatre représentants de laboratoires sont présents au côté du docteur Henri Rozenbaum et du chef de clinique du professeur Mauvais-Jarvis, le docteur Régine Sitruck-Ware. Ces derniers réfléchissent au projet de constituer une association nationale. Mais quand vient la décision d'attribuer la présidence, le docteur Sitruck-Ware, qui y pressent le professeur Pierre Mauvais-Jarvis, ne s'accorde pas avec le docteur Henri Rozenbaum, qui souhaite y voir le docteur Netter. Finalement le docteur Rozenbaum obtient gain de cause. Mais, lorsqu'il dépose les statuts de l'Association Française pour l'Etude de la Ménopause (AFEM) en 1979, il rompt les liens, déjà distendus, avec les élèves de Pierre Mauvais-Jarvis. Parallèlement aux journées, le docteur Henri Rozenbaum crée par la suite la revue *Reproduction Humaine et Hormone*, comme organisme de diffusion des savoirs rassemblés par les membres de l'association sur les hormones sexuelles.

Dès 1979, l'Association Française pour l'Etude de la Ménopause (AFEM) se compose essentiellement de notables netteriens qui prennent les rênes de l'association et partent en croisade pour évoquer les nombreux avantages du THS. Les statuts modifiés en 1997 énoncent les moyens d'action de l'association, telles que l'organisation de Journées scientifiques annuelles et la participation à des réunions ou congrès scientifiques en France ou à l'étranger. L'association souhaite également réaliser des essais thérapeutiques multicentriques et des enquêtes statistiques, ainsi que des publications d'articles scientifiques sur la ménopause.

Au sein du conseil d'administration¹⁴³ se constitue un collectif par la cooptation des membres. Les intervenants aux journées annuelles de l'AFEM, sont également choisis selon une règle qui met à l'écart toute forme d'antagonisme. L'enjeu consiste à former une communauté d'idées non opposées, tout en revendiquant ponctuellement une particularité. Les membres du conseil d'administration partent du principe que la multiplicité des points de vue et des thérapies proposées permet d'élargir le champ de ceux qui s'intéressent aux traitements des symptômes de la ménopause et donc de faire de ce nouveau segment professionnel un domaine à part entière. La règle d'or pour faire partie du cercle des notables de la profession est donc celle qui consiste à accepter la différence et à bannir l'antagonisme vis à vis des collègues intéressés par d'autres produits. La citation suivante atteste ce phénomène de sélection des membres.

« On ne l'invite pas aussi parce qu'il a cet esprit trop tranché. Les gens qu'on invite sont des personnes avec lesquelles on peut discuter, même si ce sont de fortes personnalités. A l'AFEM il existe de fortes personnalités, mais pas d'hostilité. »

(Gynécologue médical, 45)

Le conseil d'administration se renouvelle chaque année d'un tiers de son effectif. Sur les 18 membres du conseil, seuls 12 d'entre eux – plus quelques membres titulaires choisis pour leur notoriété – votent pour renouveler les membres du tiers restant qui se représentent ou démissionnent. Même si le vote des membres se fait à bulletin secret, des stratégies de cooptation et des négociations informelles s'engagent.

« Et puis, à l'AFEM on aimerait bien faire entrer un ancien parisien ..., c'est Dr A. [Q° Il s'est d'ailleurs présenté cette année à l'AFEM ?] Oui, mais il n'est pas passé. Car on a un tiers de sortant, mais personne n'a donné sa démission. Il aurait fallu nous concilier pour faire évacuer quelqu'un. C'est vrai que Dr A était déçu.[Q° Pouvez-vous m'expliquer le fonctionnement ?] On a un tiers de sortants qui peuvent se représenter ou pas, tous les trois ans. Et on se représente ou pas. Les deux tiers restants votent, et quelques personnes qui ne sont pas dans le bureau, mais qui votent. Quand des gens de l'AFEM sont connus, ce n'est pas bien de se liguer contre quelqu'un. Par exemple Dr B se représentait. Même s'il y a quelques trucs qui déplaisent, tout le monde l'aime bien quand même. L'année d'avant il y en avait un qui avait démissionné, et c'est comme ça que Dr C est rentré. Et l'année d'avant on s'est coalisé pour faire partir quelqu'un d'âge, Dr D. Ces parisiens s'accrochent. Mais il avait plus de 70 ans ! Donc on s'est lié contre lui. C'est méchant... depuis on ne le voit plus... Quand on vote, on se coopte pas autant qu'ailleurs, mais il y a quand même une société fermée. Tout le monde ne rentre pas. Mais Dr A je lui avais dit que ce ne serait pas pour cette année. Il suffit que 2 ou 3 personnes ne l'aiment pas bien, parce qu'il a quand même une grosse personnalité, donc ça met plus de discussions... Mais bon, il rentrera. »

(Gynécologue médicale, 30)

Au sein de l'AFEM, le rapport au savoir est très différent de ce qui a pu être entrevu au niveau de l'Ecole de pensée mauvais-jarvisienne. Pour les membres organisateurs de l'AFEM, l'existence d'une Ecole de pensée n'est pas souhaitable, car elle enrayerait certaines initiatives

¹⁴³ Voir, en annexe 7, la composition du conseil d'administration de l'AFEM en 2002.

qui font le dynamisme du champ. Finalement, il s'agit moins de mettre les entreprises pharmaceutiques et leurs produits dos à dos, que de solliciter l'éclectisme.

« Il y a ce sectarisme qui nous reste au travers de la gorge. Nous étions 12 au conseil d'administration, puis 15, puis aujourd'hui nous sommes 18. Jamais personne, - et pourtant nous sommes tous d'horizons différents ... -, mais jamais on n'a proposé des personnes de l'Ecole de Mauvais-Jarvis comme orateur, car on leur reproche cette vue sectaire des choses. »

(Gynécologue médical, 33)

Plus de deux cent orateurs participent aux journées de l'AFEM entre 1986 et 2002. Sur ce nombre global d'orateurs, moins de cinquante sont intervenus trois fois ou plus¹⁴⁴. Certains d'entre eux forment aujourd'hui le noyau dur de l'association. Nombre d'entre eux ne sont pas gynécologues médicaux mais plus largement des spécialistes des thématiques initialement mises en place par les organisateurs (rhumatologues, cancérologues, cardiologues...) ¹⁴⁵. Les programmes des journées de l'AFEM disponibles depuis 1986¹⁴⁶, illustrent l'arrivée successive des gynécologues importants qui font l'information médicale au sujet des traitements de la ménopause en France. Depuis les années 1990, le secteur de la ménopause se déploie et touche différents congrès de gynécologie qui ouvrent une demi-journée pour présenter la ménopause et ses traitements. Sur un échantillon de quelques programmes de congrès¹⁴⁷ il est particulièrement remarquable d'observer la présence systématique des membres de l'AFEM, y compris dans le congrès concurrent de l'AFEM, l'EMAS (European Menopause and Andropause Society) qui se situe au niveau européen.

« Dans les différents congrès on nous invite parce qu'ils nous savent spécialisés. Ensuite, nous on dit oui ou non. Mais il y a toujours quelqu'un de l'AFEM quoiqu'il en soit. C'est difficile de faire sans nous, car c'est une association particulièrement vouée à la ménopause. On fait appel à nous pour notre notoriété et notre expérience. Puis, ensuite, parmi nous on a chacun son dada. Les orateurs sont donc choisis pour leurs particularités, et dans ce lot on trouve toujours les mêmes. C'est le club des gens qui ont envie de bosser ! »

(Gynécologue médical, 45)

Même si certains organisateurs de congrès tentent de se détacher de l'exclusivité des membres de l'AFEM concernant leur propre congrès, il n'en demeure pas moins que ces derniers restent des acteurs incontournables.

¹⁴⁴ De 1986 à 1997, les organisateurs procèdent à des journées thématiques dont rend compte le tableau de l'annexe 8. Le système thématique resté en vigueur jusqu'en 1997 sera ensuite abandonné. Le tableau ne prend en compte que l'arrivée successive des principaux participants, c'est à dire ceux qui sont intervenus plus de trois fois aux journées de l'AFEM depuis 1986.

¹⁴⁵ L'association dispose, au fur et à mesure d'un panel d'experts sur chacun des domaines qui constituent le champ de la ménopause. Ainsi à partir de 1997, alors que l'association dispose d'experts dans chaque domaine, les organisateurs prennent le parti d'enlever le critère thématique des journées de l'AFEM au profit d'une présentation générale du phénomène de la ménopause et des thérapeutiques existantes.

¹⁴⁶ Ces archives nous ont été remises par le docteur Henri Rozenbaum, président de l'AFEM.

« En 1990 j'ai organisé mon premier congrès ici ..., tout seul. C'était un congrès sur la ménopause, un de ces congrès mixtes, gynéco-dermato. J'avais mis [Pr A] sur l'os, moi en dermato... ça a très bien marché. Je fais mes congrès sans aval de la société [AFEM], en mon nom personnel. Je n'ai pas de président. ... Et puis bon, quelques temps après le congrès, je reçois un coup de téléphone [d'un membre de l'AFEM] qui me demande "est-ce que vous voulez bien faire partie du bureau de l'AFEM ?". Vous voyez un peu le truc. Quand vous commencez à sortir du lot, on aime mieux vous avoir avec que contre. Mais je résiste. Vous avez beaucoup de congrès où on dit à l'AFEM "on vous donne une demi-matinée ou une matinée qu'on intitule "AFEM" et vous déterminez les sujets et les gens qui font la conférence". ... Moi, j'ai toujours refusé. Au début ils n'étaient pas très contents. Mais maintenant c'est bien connu que je le fais en mon nom. J'invite qui je veux, mais ce n'est pas au nom de l'AFEM en tant qu'AFEM. Je peux inviter personnellement [Dr A ou B de l'AFEM] (...) Oui, parce que déjà que je fais beaucoup d'opposition, donc je suis quand même un peu obligé d'inviter Rozenbaum. Je ne le prends pas par obligation, mais quand même je ne voudrais pas m'attirer les foudres... Donc je le prends, mais à titre personnel... ce n'est même pas en tant que président de l'AFEM »

(Gynécologue médical, 40)

Au cours du temps, les activités de l'AFEM se diversifient, et précisément lorsque les premiers résultats négatifs d'études apparaissent au milieu des années 1990. Ainsi à partir de 1995, outre ses Journées annuelles, l'association publie la brochure du congrès qui récapitule le contenu des communications. Parallèlement, 'la lettre de l'AFEM' est envoyée chaque année aux adhérents. Puis, au cœur de la période de remise en question du THS en 1997, les représentants de l'AFEM constituent des dossiers de presse. Ils rendent compte de leurs actions, des informations nouvellement rassemblées. Ils font également des recommandations pour lire efficacement des résultats des études épidémiologiques publiées, principalement en langue anglaise. Dans le but de mesurer l'appropriation du dossier par les différents supports médiatiques, les représentants de l'AFEM font appel à un organisme extérieur, le « Bureau de presse, relation publique ». L'organisme qui mesure l'audience des dossiers de presse envoyés présente des résultats concluants. L'envoi du dossier est donc renouvelé chaque année. Les deux dernières études font l'objet d'une mobilisation particulière puisqu'en plus du dossier de presse, des conférences de presse sont organisées le 19 janvier 2000 et le 15 juillet 2002.

Parallèlement, en novembre 1998, une association consumériste est créée au motif d'informer les patientes : '*Femmes pour toujours*'. Le nom de l'association, traduction française de '*Feminine For Ever*', rend hommage au livre du docteur Wilson. L'association consumériste se donne pour objectif d'apporter « une réponse personnalisée sur l'ensemble des traitements techniques, thérapies et habitudes de vie (nutrition, sport etc.), afin d'améliorer le bien-être physique et psychologique de chacune des femmes »¹⁴⁸. L'association présidée par Madame

¹⁴⁷ Gynecologia 2001, Tarbes 2002, Lyon 1999 et 2002, Gynécologie psychosomatique francophone 2002, Nice 2003, la seconde conférence de consensus 2003, et l'EMAS de 2003.

¹⁴⁸ « Association Française pour l'information sur la ménopause et ses traitements », brochure de présentation de l'association *Femmes pour Toujours*.

Nicole Kremer « souhaite renforcer son partenariat avec le Corps Médical en participant activement aux congrès ». Dans ce but, elle travaille en collaboration avec l'AFEM qui invite la présidente aux événements auxquels les membres de l'AFEM participent. Il s'agit d'« organiser et faire participer ses adhérentes à des tables rondes grand public au cours desquelles elles pourront s'exprimer librement et recevoir les réponses à leurs attentes de la part des meilleurs spécialistes »¹⁴⁹. L'association représente donc une courroie de transmission des nouveautés de traitements, et informe ses adhérentes des tables rondes qui s'ouvrent dès 1998 au public durant les Journées de l'AFEM. Les patientes qui ne sont pas adhérentes de l'association disposent par ailleurs de brochures annuelles mises à disposition des cabinets de consultation par l'AFEM, depuis 1998 également.

Depuis la fin des années 1970, les notables, essentiellement netteriens de l'AFEM, ont développé différents supports par le biais desquels ils rendent compte de l'information médicale disponible sur la ménopause et sur ses traitements. L'association représente actuellement la structure la plus importante dans le registre de la ménopause en France. Ceci explique pourquoi, au décours des années 1980-1990, l'influence des notables netteriens en ce domaine s'accroît au dépend des hypothèses mauvais-jarvisiennes jusque là monopolistiques.

* *
*

Afin de mieux comprendre d'où provient le consensus des notables lorsqu'ils défendent le THS au sein des différents médias, nous nous sommes intéressés dans la partie qui s'achève, à la formation d'un milieu qui se structure en deux principaux groupes. La partie historique que nous venons d'aborder appelle de notre part deux types d'observations ; une première observation concerne la différenciation actuelle en deux univers représentés par le champ de l'endocrinologie gynécologique hospitalière d'une part, et par le secteur libéral de la gynécologie médicale d'autre part. Ces univers s'inscrivent dès le départ comme deux façons différentes d'exercer une même profession. D'une part, l'équipe innovante des gynécologues médicaux français formés par le docteur Albert Netter, à l'hôpital Necker, se

¹⁴⁹ « Association Française pour l'information sur la ménopause et ses traitements », brochure de présentation de l'association *Femmes pour Toujours*.

montre réticente à tout formalisme ou ligne directrice. A la fin des années 1970, lorsque ces gynécologues médicaux s'intéressent aux traitements de la ménopause, au sein de l'AFEM notamment, ils conservent cet état d'esprit. D'autre part, les endocrinologues spécialisés en gynécologie, formés par le professeur Mauvais-Jarvis, structurent au contraire une Ecole de pensée avec un axe de recherche précis et une façon plus formelle de pratiquer et d'enseigner la discipline. Il s'agit davantage d'une forme d'action collective visant à la diffusion et à la reconnaissance de leurs hypothèses fondatrices. Une seconde observation dresse en toile de fond la nécessité scientifique et économique d'une collaboration entre ces deux univers et les firmes pharmaceutiques autour des premières expérimentations et commercialisations d'hormones ainsi qu'autour de l'information les concernant.

5. Les activités qui font les notables

Nous souhaitons à présent rendre compte, dans le détail, des activités auxquelles les notables de la ménopause participent, et ce pour au moins trois raisons : 1) d'abord pour une question de méthode : ces activités sont autant d'indicateurs qui permettent d'identifier des gynécologues et des endocrinologues 'notables' dans le secteur de la ménopause ; 2) ensuite parce que s'intéresser à ces activités permet de comprendre la façon dont certains médecins ont accédé au statut de 'notables' au regard des prescripteurs, des médias, des autorités de santé et du grand public ; 3) enfin parce qu'en retour, le milieu dans lequel les notables évoluent façonne leurs représentations de la ménopause et de ses thérapeutiques. Ces raisons parcourent, de manière transversale, la description successive des activités auxquelles les notables participent. Ces derniers sont, pour une dizaine d'entre eux, issus du service de l'hôpital Necker (Paris), et une trentaine d'autres proviennent de l'Association Française pour l'Etude de la Ménopause (AFEM). Les premiers, tenants de l'Ecole mauvais-jarvisienne, sont endocrinologues, parfois spécialistes de l'épidémiologie, de la biologie ou de la médecine de la reproduction. Les seconds, initialement netteriens (précurseurs et membres de l'AFEM), proviennent ensuite plus largement des diverses spécialités qui gravitent autour de la ménopause (rhumatologue, gynécologue médical, cancérologue, psychosomaticien ou cardiologue...).

Notre présentation des activités commence par le rôle de la sphère médiatique car, en effet, les journaux grands publics ont dès le départ servi de support aux leaders d'opinion favorables au traitement de la ménopause émergeant. Puis nous observons l'activité de congressiste, activité dont l'influence s'exerce régulièrement sur les médecins prescripteurs participant, notamment lors des journées annuelles de l'AFEM. L'activité de recherche pharmaceutique est ensuite explorée pour ce qu'elle est la source du savoir des 'notables', mais aussi parce qu'elle révèle l'état de la recherche pharmaceutique dans ce secteur en France. Puis, l'activité du notable dans le rôle de l'expert face à l'Afssaps rend compte du jeu qui s'élabore autour des autorisations de mise sur le marché (AMM) des produits. Enfin, l'activité de publication permet de mesurer le degré d'expertise des notables. Tout au long de cette partie, consacrée aux activités des notables, se dessine et se précise la présence et le poids d'un acteur phare constitué par l'ensemble des firmes pharmaceutiques productrices d'hormones.

5.1. La presse grand public

Si les notables de la ménopause ont su pénétrer le champ de l'information diffusée dans la sphère médicale, comme nous l'aborderons ultérieurement au travers des activités de congrès, recherche, expertise et publication, ils ont d'abord appris à informer la presse écrite de leurs réflexions et de leurs actions à destination du grand public¹⁵⁰. La première partie du rapport montrait le lien étroit des gynécologues à certaines catégories de presses, et particulièrement aux revues féminines. Ce rapport s'institue, dès les années 1960, autour des débats relatifs à la contraception. Dès lors, alors que les journaux quotidiens nationaux se montrent souvent critiques à l'égard de la ménopause et de son traitement médical, les revues féminines représentent souvent des alliées de poids dans la construction et la diffusion de l'information relative aux hormones.

Lorsque des gynécologues font le choix d'ouvrir des consultations spécialisées pour la prise en charge spécifique des femmes ménopausées à partir des années 1970, un certain nombre de médias relaient la nouvelle. Suite à la transmission de l'information, les gynécologues découvrent qu'un grand nombre de femmes est intéressé par la prise en charge proposée.

« Oui, en effet, j'ai ouvert la première consultation de la ménopause en 1972 à Antoine Béclère chez Y. Il est un ami d'ailleurs, et quand je lui ai demandé l'autorisation d'ouvrir un centre de consultation pour la ménopause, il m'a dit de prendre mes responsabilités. C'est pour vous dire qu'à l'époque peu de personnes croyaient en ce projet. La démarche pouvait sembler risquée. Et puis les médias ont parlé de cette consultation de la ménopause, et ensuite il fallait prendre son rendez-vous six mois à l'avance. Ce qui avait d'ailleurs posé problème car ce n'était pas seulement une consultation de la ménopause, mais aussi de la contraception des jeunes filles... »

(Docteur Henri Rozenbaum, Gynécologue médical)

Les notables de la ménopause constatent, dès le début des années 1970, le rôle important des médias qui s'intéressent à la prise en charge médicale des femmes ménopausées. Ce rapport des premiers notables aux médias contribue à la mise en dynamique du champ. Cela se traduit par l'intérêt que portent alors certaines femmes ménopausées aux nouvelles consultations, intérêt qui - selon les notables - exprime une demande latente de ces femmes. Ces consultations spécialisées et les articles de presse abordant le sujet de la ménopause constituent en quelque sorte, pour une partie d'entre elles, la reconnaissance de symptômes parfois difficiles à vivre lors de leur entrée dans la période ménopausique. Du côté des

médecins gynécologues vacataires, qui pour certains étaient récemment sortis de la voie hospitalière académique, ces articles redonnent un élan à leur carrière, contribuent au succès de leurs consultations hospitalières et accroissent leur notoriété.

«En 1976, j'ai ouvert la deuxième consultation de France spécialisée avec le soutien de Monsieur T. qui m'a fait confiance. Bon, c'est vrai que ça a commencé très gentiment sans plus. C'est allé très doucement, et c'est là que j'ai demandé à Monsieur T. l'autorisation de faire parler de cette consultation dans les médias en février 1979. J'ai pris contact avec un journaliste d'RTL où ils donnaient des tuyaux. (...) Ils disaient "si vous souffrez de troubles de la ménopause, il existe cette consultation". Il s'agissait du journaliste Marc Menant, qui est maintenant sur Europe I. Et là, ça a été l'émeute. Les jours suivant le téléphone n'arrêtait pas de sonner. On a reçu 800 appels en 15 jours. On ne pouvait plus s'en sortir. En février 1979 on a donc pris la décision d'augmenter le nombre de consultations et d'ouvrir le centre de surveillance et de traitement de la ménopause duquel je suis responsable depuis février 1979. »

(Gynécologue médical, 45)

A partir de cet intérêt initial des médias à l'égard des précurseurs assurant la prise en charge médicale de la ménopause, certains médecins devenus 'notables' ont renforcé leur activité de relation publique. Puisqu'il était possible de faire connaître directement au public concerné l'existence des consultations spécialisées en prise en charge de la ménopause, il semblait aussi faisable d'expliquer régulièrement le déroulement des bouleversements physiologiques connus lors de la ménopause et l'apport éventuellement bénéfique d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause et des autres thérapeutiques soulageant les femmes. C'est ainsi par exemple que, dès le début des années 1970, une journaliste du magazine *Marie-Claire* invite le professeur Mauvais-Jarvis à expliquer aux lectrices le mécanisme des hormones. Cet article à teneur scientifique représente en retour une promotion bénéfique du service d'endocrinologie de l'hôpital Necker.

« [Mme Timonier, journaliste de] *Marie-Claire* a fait une interview sur la révolution des hormones en 1973. J'étais encore à la Pitié, jeune agrégé. La directrice du service 'médecine' de *Marie-Claire*, Josette Lyon, lui disait que le type sympathique, disons les deux types sympathiques du milieu c'était B. et moi. « Vous irez voir [ce professeur] qui fume la pipe et a les yeux bleus ! » J'avais dit à ma secrétaire « J'en ai rien à faire de *Marie-Claire* ! C'est un journal à femmes ». Bon, et finalement je l'ai reçu. Cet article a fait beaucoup pour moi, c'était très bien fait »

(Professeur Pierre Mauvais-Jarvis, Ancien chef de service, Hôpital Necker)

Mis à part cet article initial du professeur Mauvais-Jarvis, au sujet des bouleversements hormonaux, les notables mauvais-jarvisiens vulgarisent généralement peu à ce sujet. Ce sont principalement les notables netteriens issus de l'AFEM qui s'investissent dans cette activité. L'intérêt des journalistes pour le phénomène de la ménopause se répétant au cours de l'histoire, ces notables sont devenus finalement des interlocuteurs privilégiés.

« Il faut dire que depuis 20 ans j'ai cultivé mes relations aux journalistes. C'est une relation particulière la relation aux journalistes. Il faut intégrer leur façon de fonctionner. J'ai compris depuis le début la manière dont fonctionnaient les journalistes. Pour eux c'est du « tout de suite ». Il leur faut du « maintenant », ou

¹⁵⁰ Ce qui a pu dans une certaine mesure satisfaire un certain nombre de firmes pharmaceutiques, puisqu'elles n'ont pas le droit, *in personae*, de procurer l'information médicale directement au public concerné.

même « avant hier » ! Il faut se rendre disponible. Moi je leur fournis des documents, je leur faxe, s'ils ont besoin, des chiffres ou des données précises. J'essaye de faciliter les choses. S'ils ont besoin de me joindre, ils peuvent m'appeler à tout moment puisque je leur donne mon numéro de portable. Je leur rends différents services. Pouvoir être joint et joindre un certain nombre de journalistes à tout moment me permet d'être réactif. Une fois qu'ils ont travaillé avec quelqu'un de disponible, d'aidant, d'efficace, ils font toujours appel à vous. Il faut être disponible rapidement. C'est une clef du bon relationnel avec eux. Il faut être sérieux, faire son boulot, croire en ce qu'on fait. L'enthousiasme est contagieux, si vous ne croyez pas en ce que vous dites, on ne vous croira pas non plus. »

(Gynécologue médical, 45)

Le secteur du traitement de la ménopause et de son traitement s'est principalement fait connaître du grand public par le biais de la presse. Dans ce registre, la presse féminine est un élément moteur dans la reconnaissance du phénomène de la ménopause et de la prise en charge de ses symptômes. Au fil des années, les notables de la ménopause ont multiplié leurs contacts journalistiques, et certains se sont spécialisés dans l'activité de vulgarisateur, autrement appelé 'leader d'opinion'. Ce lien aux médias est particulièrement apprécié par les notables lorsqu'ils cherchent à exprimer leur désaccord face aux résultats des études épidémiologiques publiées ou face aux décisions officielles prises par les représentants de la santé au cours des années 1990.

5.2. Les congrès

Nous avons analysé le phénomène d'accession des notables de la ménopause aux congrès, et particulièrement à celui de l'AFEM. En effet, comme observé précédemment, ce congrès annuel est très prisé par les médecins prescripteurs en quête d'information sur la ménopause et sur la prise en charge thérapeutique disponible. Nos propos reposent donc sur l'analyse des programmes des journées de l'AFEM sur dix-sept années depuis la fin des années 1980. Il est nécessaire de souligner le lien étiqué qui unit les notables de la ménopause aux firmes pharmaceutiques, et de comprendre le processus de socialisation grâce auquel un orateur lambda devient notable.

En 1981, dans un contexte de méconnaissance des symptômes de la ménopause et des traitements hormonaux sensés y pallier, les représentants de l'industrie viennent eux-mêmes présenter les thérapeutiques existantes. Le premier symposium organisé par une firme pharmaceutique se déroule en 1989, mais le programme ne mentionne pas le nom des orateurs. Il faut attendre 1991 pour identifier clairement le lien entre certains médecins et les laboratoires. A partir de cette date, une partie non négligeable du noyau dur des membres

titulaires de l'AFEM doit visiblement son entrée dans le champ de la ménopause aux firmes pharmaceutiques. Au total, 30%¹⁵¹ des intervenants font leur entrée aux Journées de l'AFEM dans le cadre d'une table ronde ou d'un symposium parrainé par un laboratoire. Parmi eux, le tiers fait systématiquement partie d'un symposium et / ou d'une table ronde qu'organisent les firmes, à chacune des interventions ultérieures. A contrario, les deux tiers restant qui entrent aux journées de l'AFEM par le biais d'un laboratoire, n'interviennent pas ensuite nécessairement en son nom ou en celui d'une autre firme.

La voie d'accès au congrès par le parrainage d'une firme est un phénomène relativement récent dans l'histoire des Journées de l'AFEM. 75% des acteurs arrivent par ce biais durant les journées de 1992 et de 1995. La croissance très nette du nombre de produits et de laboratoires investis dans la ménopause, au cours des années 1990, explique ce phénomène¹⁵². Les firmes renforcent la promotion de leurs nouveautés en recourant aux médecins, notamment ceux ayant expérimenté les produits au sein de réseaux de médecins ou de leurs services hospitaliers. Il n'est donc pas étonnant de constater que la plupart des orateurs nouvellement arrivés dans les années 1990 sont des médecins hospitaliers, souvent chefs de service de gynécologie obstétrique.

« Des gens émergent de toutes les firmes qui ont sorti un nouveau produit à un moment donné. Il y a des personnes qui ont fait de cela un commerce, une échoppe. C'est à dire qu'une molécule sort et la personne va répondre 24 heures sur 24 aux questions, se rend disponible pour en parler aux congrès et y vanter les mérites de la molécule qui sort. Et les firmes de leur côté ont besoin de ces médecins qui vantent les produits, notamment pour faire signer les autorisations d'expertise et obtenir l'AMM. »

(Endocrinologue, 13)

La grande majorité des intervenants (70%) émerge indépendamment de ce cadre. Après une ou plusieurs interventions, ils participent cependant aux symposiums et / ou aux tables rondes organisés par les firmes pharmaceutiques. Ce qui signifie que les journées de l'AFEM peuvent constituer, pour les laboratoires, non seulement un moyen de diffusion de l'information relative à leurs produits, mais également un lieu de repérage des orateurs ou instigateurs d'études potentiels.

« On est invité dans un congrès, on fait un topo et dans la salle vous avez trois types de personnes, les médecins qui écoutent et apprennent, les autres médecins qui sont comme vous. Dans la salle il y a tous les orateurs du congrès. Et puis vous avez les gens de l'industrie pharmaceutique. Alors s'il y en a un qui a fait un bon exposé, il y aura toujours un des confrères qui viendra le voir. Par exemple si j'organise un congrès, je me dirais "tiens celui là qui a exposé était clair, sympa". Et c'est comme ça qu'il sera invité une autre fois par un autre médecin. Les labos font leur cantine de la même manière. Les labos choisissent

¹⁵¹ Les 30% représentent 13 intervenants sur les 42 représentés dans le tableau de l'annexe 9 sur lequel se fondent ces statistiques.

¹⁵² Voir partie I tableau (1) afin d'observer le phénomène d'une croissance exponentielle des produits de la ménopause mis sur le marché dans les années 1990.

leurs orateurs par leurs renoms, le fait qu'un tel ou tel autre fait bien son exposé. Et puis ensuite c'est un cercle vicieux, plus on en fait, plus on nous remarque et on nous demande d'en faire. »
(Gynécologue médical, 40)

A l'amorce de l'analyse des congrès, une difficulté émerge : quelle est la différence entre les 'symposiums' clairement organisés par un laboratoire dans le but de présenter une nouveauté, et les 'tables rondes' parfois parrainées par une firme mais sans référence particulièrement explicite à un produit ? Notre participation aux Journées de l'AFEM durant deux années consécutives nous a permis d'observer un parti pris favorable des orateurs à l'égard des produits du laboratoire qui parraine l'intervention, que ce soit une table ronde ou que ce soit un symposium. La citation qui suit montre que la volonté de distinguer les 'symposiums' - portant officiellement sur un nouveau produit présenté par les orateurs pour le compte d'une firme - des 'tables rondes' déclarées indépendantes du discours des firmes, reste une promesse difficile à tenir par les organisateurs.

« Le congrès de l'AFEM se déroule sous le patronage des laboratoires. Néanmoins, pour les tables rondes qui ont lieu, on insiste pour que les laboratoires n'aient pas de droit de regard. Depuis deux ou trois ans on a ouvert des symposiums satellites qu'organisent les laboratoires. Mais bon, la couleur est annoncée, les gens le savent. Pour nous, les choses sont claires. Pas de laboratoires dans les tables rondes. Cependant les relations sont bien souvent beaucoup plus complexes. C'est vrai que certains intervenants me disent parfois : « Ah non, cette phrase je ne peux pas la dire, cela ferait de la peine au laboratoire. Je suis conseiller scientifique de ce laboratoire vous comprenez ? ». Alors moi, pour ça je dis non, c'est pas possible de faire comme cela. Pour ma part, il y a souvent des clashes. Un des récents clashes s'est déroulé avec un laboratoire dont j'avais dit que la pilule était la meilleure à une époque. Mais l'époque est révolue et puis quand sa pilule a été dépassée, je l'ai dit aussi. Les gens de [ce laboratoire] m'ont dit : « ce que vous dites est incompatible avec notre politique ». Mais finalement ils m'ont repris quelque temps après ! Là, récemment encore il y a eu un clash avec [un autre laboratoire]. Vous savez, c'est pas tout rose nos relations ! Mais un certain nombre de médecins ont trop donné l'habitude aux labos d'être conciliants »
(Gynécologue médical, 33)

Il semble difficile aux organisateurs de se prémunir d'une appréciation positive des orateurs vis à vis des thérapeutiques proposées par la firme pharmaceutique qui subventionne leur activité de médecin-conseil et / ou leurs interventions en congrès. Pour les laboratoires, dont l'objectif est de pérenniser le marché autour du phénomène de la ménopause, l'information médicale enseignée par les notables de la ménopause constitue une ressource importante.

« Actuellement le nombre de femmes ménopausées augmente chaque année, mais le marché reste stable. Il faudrait un battage pour créer des traitements longs. Au départ on disait que le traitement devait être de 15 ans. Maintenant on en est à une utilisation effective de trois ans. Je pense que le nombre de femmes qui se traitent ne change pas. C'est l'observance qui change. Et c'est grave vis à vis des problèmes qui surviennent après un certain temps et qui durent (ostéoporose, maladies cardiovasculaires, maladie d'Alzheimer). Or, dès que les femmes ne souffrent plus des bouffées de chaleur, elles arrêtent le traitement. »

(Laboratoire, 64)

Les présentations, par les notables, des résultats d'études et la diffusion des normes de pratique thérapeutique en vigueur permettent en partie, aux firmes pharmaceutiques d'atteindre leurs objectifs d'une pérennisation du marché autour d'un traitement long. Pour cette raison, de nombreux médecins prescripteurs sont invités par les firmes pharmaceutiques à participer gracieusement aux congrès en tant qu'auditeurs. La publicité directe aux femmes serait plus performante, mais elle représente un coût d'investissement important.

« Il faut un battage médiatique et ça s'organise. L'approche directe est la seule chose qui permet de modifier les écrits. C'est un peu tard d'écrire des articles après une affaire... Mais si on investit, il faut savoir ce que cela rapporte ! Si je mets une page sur *Femme Actuelle* sur les bienfaits du THS et le fait qu'il faut aller voir son gynécologue, lorsque par ce biais finalement 100 patientes y vont, moi ça me rapporte 1%. Je paye 50 000 francs pour l'insertion de l'information, et la patiente prendra une boîte sur les 12 [marques] qui existent. Ce ne sera pas forcément la mienne ! Donc vous voyez, il n'y a que les grands laboratoires qui peuvent faire ce genre de publicité. C'est pareil pour la salle d'attente. C'est une question d'investissement. (...). Le mieux, pour un médicament finalement c'est de dire « je t'invite à un congrès, mais tu me prescrites, sinon la prochaine fois je ne t'invite pas. C'est plus facile que de faire du battage. »

(Laboratoire, 64)

L'audience relativement importante des congrès organisés par les associations explique que les laboratoires s'intéressent à ces événements. Afin d'y être représentés, les industriels doivent prévoir un budget comprenant entre autres, leur place dans un stand, les invitations d'un certain nombre de prescripteurs et la présence d'orateurs qu'ils auront choisis.

Comme observé précédemment, les médecins hospitaliers¹⁵³ qui interviennent dans les congrès au sujet des thérapeutiques le font souvent au titre d'investigateur des essais entrepris sur des 'nouveauautés thérapeutiques'¹⁵⁴ présentées. Parfois, nous l'aborderons en détails ultérieurement, ils défendent préalablement le dossier autorisant la vente du produit¹⁵⁵ auprès de l'Agence Française pour la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps). Présenter une nouveauté appelle généralement le notable à se positionner par rapport aux compositions déjà présentes sur le marché et à en montrer les avantages comparatifs. Au cours de cet exercice, il n'est pas rare que le notable adopte un discours vigoureusement critique à l'égard des produits concurrents. Même s'il est convaincu de ses propos, le notable agissant ainsi peut, selon l'enthousiasme dont il fait preuve, être perçu comme un activiste œuvrant en faveur de son employeur. Consécutivement, la confiance des auditeurs et des pairs en l'orateur peut être

¹⁵³ Les médecins hospitaliers gynécologues médicaux sont vacataires (temps partiels) alors que les gynécologues obstétriciens sont davantage chefs de service ou attachés de consultation (temps plein hospitalier).

¹⁵⁴ L'expression 'nouveauauté thérapeutique' est mise entre guillemet car, concernant le THS, la forme galénique du produit change davantage que son composant chimique.

¹⁵⁵ Officiellement intitulé le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

ébranlée. La communication en congrès nécessite donc ce que les industriels appellent généralement une ‘souplesse intellectuelle’ (Dalgarrondo, 2001).

« Les leaders d’opinion ont tellement changé d’opinion qu’il y en a peu qui sont acceptables aux yeux des médecins. Il est rare de voir des leaders clairs et cohérents sur les produits. (...) Pour ces congrès il faut des compétences oratoires, et, en général, ils les ont. Et c’est pour ça qu’on les prend. Ils savent être suffisamment vagues pour ne pas se faire griller auprès des autres industriels, ils savent parler aux gynécologues.»

(Laboratoire, 64)

Lors des congrès plane donc toujours le risque de motiver le scepticisme des auditeurs et leur désertion. C’est une des raisons pour lesquelles les représentants de l’AFEM, notamment les plus anciens d’entre eux, ne souhaitent pas que les orateurs présents se spécialisent dans l’information d’un produit ou d’une forme galénique particulière. Dans ce registre, les tenants de l’Ecole mauvais-jarvisienne sont, par exemple, systématiquement tenus à l’écart des congrès français puisque leur préférence pour une certaine catégorie de produit est clairement marquée.

« Il y a comme une guerre de religion dans les traitements de la ménopause. [Les mauvais-jarvisiens] sont des adeptes des voies cutanées comme ils le seraient d’une conviction religieuse. L’école de Necker, avec Mauvais-Jarvis, est convaincue de la voie cutanée. C’est une conviction intime. Ce n’est pas possible de traiter par voie orale si vous travaillez dans le service de gynécologie de Necker. Moi je suis contre les guerres de religion. »

(Gynécologue médical, 45)

Dans la gestion de leur relation aux firmes, les notables de la ménopause mettent en jeu la crédibilité de leur discours. Au niveau du collectif des notables membres de l’AFEM, le choix des orateurs détermine en partie la confiance de l’auditoire et des firmes pharmaceutiques à l’égard des Journées annuelles organisées par l’association. Ce choix relève presque exclusivement de la décision des membres du conseil d’administration de l’AFEM, et parfois de celle des firmes pharmaceutiques. La composition du conseil d’administration de l’association est donc importante et motive une autorégulation de ses membres par la stratégie de cooptation qui se déploie lors des votes des représentants¹⁵⁶. Ces filtres permettent de sélectionner les orateurs les plus adaptés ou bien poussent les différents prétendants au titre d’orateur à s’adapter aux règles implicites du milieu. Une autorégulation défailante peut porter préjudice à la crédibilité de l’événement, comme l’atteste la citation suivante :

« Alors on vote à bulletin secret les membres du comité de pilotage de l’AFEM. Donc on ne contrôle pas tout. Alors justement il y a deux ou trois ans maintenant il y a une personne indésirable qui a réussi à rentrer. Mais il est conseiller scientifique d’un laboratoire et chaque fois qu’il parle, on sait pour qui il parle. Lui il travaille pour un seul laboratoire, toujours le même. Il est quelqu’un de brillant, intelligent, mais il pose problème. L’année dernière il devait présider une séance, mais le laboratoire organisateur n’a

¹⁵⁶ Voir le chapitre 4.3., et particulièrement la citation p.103 sur la façon dont des négociations informelles s’engagent pour le choix des représentants.

pas voulu de lui, donc il n'est finalement pas intervenu. Et là cette année, pour la deuxième année consécutive, je ne le fais pas intervenir. Alors il me dit "Mais toi aussi tu es conseiller scientifique de laboratoires" Et je lui réponds " mais je te mets au défi de savoir pour qui je travaille en ce moment lorsque tu lis mes papiers". »

(Gynécologue médical, 33)

Les notables estiment que la proximité aux firmes pharmaceutiques, pourvue qu'elle ne cible pas exclusivement l'une d'entre elles, influe positivement sur leur expertise et sur leurs compétences oratoires.

« Je pense qu'on ne peut faire des bons enseignements qu'en connaissant parfaitement tous les produits très bien, et pas en faisant simplement la bibliographie complète d'un seul produit (...) Parfois, moi j'aime bien quand on fait des réunions "questions-réponses". Et là c'est vrai qu'on s'expose à toutes les questions, alors il faut savoir tout en gros. C'est un travail continu, de longue date, qui doit être remis à jour tout le temps. Donc les "questions-réponses" moi j'aime bien. On arrive les mains dans les poches, on ne fait pas de diapo. Moi ça ne me stresse pas, car on sait qu'on sait.»

(Gynécologue médicale, 40)

L'analyse des programmes des Journées de l'AFEM montre que l'accès et la longévité dans l'activité de congressiste nécessite un lien particulier aux firmes pharmaceutiques. Compétences oratoires et expériences professionnelles accumulées au contact de ces firmes, sont au moins deux éléments nécessaires au bon déroulement d'une carrière d'orateur. Par ailleurs et de façon complémentaire, un autre biais d'accès à l'activité de congrès s'opère par une auto-sélection des notables au moyen de stratégies de cooptation ; en premier lieu, au moyen du vote des représentants du conseil d'administration de l'AFEM, en second lieu par le choix des orateurs entrepris par les organisateurs de congrès - qu'ils soient médecins ou industriels. Pour figurer parmi les orateurs, le notable, quel qu'il soit, doit instituer une relation assez souple vis à vis des entreprises pharmaceutiques. C'est à dire qu'il ne doit pas se rattacher à une unique firme pharmaceutique ni montrer un antagonisme vis à vis des différents produits présentés lors des congrès.

5.3. La recherche pharmaceutique

Les consultants gynécologues ou endocrinologues travaillant au sein des firmes sont communément appelés « médecins conseil ». Dans les années 1970, les notables - encore peu nombreux - étaient presque exclusivement investis dans la conception de la recherche. Aujourd'hui les firmes pharmaceutiques ont ponctuellement recours aux notables en aval, pour mener des essais cliniques, conçus en amont par leurs médecins conseil permanents. De

fait, s'intéresser à l'activité de recherche permet d'observer l'emprise croissante des firmes et la rareté des chercheurs motivés par la recherche sur le traitement de la ménopause en France.

Quelques exemples illustrent le rôle moteur des endocrinologues et gynécologues médicaux dans le secteur de la ménopause en France jusque dans les années 1970. Nous l'avons vu précédemment, le professeur Mauvais-Jarvis a l'idée du timbre transdermique commercialisé par le laboratoire Besins-Iscovesco. Par ailleurs, le docteur Rozenbaum conçoit une contraception orale biphasique enrayant le phénomène des saignements intercurrents en milieu de cycle, commercialisée par le laboratoire Wyeth. D'autres gynécologues ou endocrinologues interrogés déclarent de nos jours être à l'origine de la conception des produits. Mais il s'agit actuellement davantage de réflexions autour de la forme galénique des produits proposés que d'une innovation en terme de composés hormonaux.

« Je suis allé voir le président d'une société pour demander s'il était possible de mettre du gel dans le sparadrap, et c'était le patch ! Ciba-Geigy avait fait un patch que l'on mettait sur la peau (1986). Mais la société que je suis allé voir c'était la société Urgo et le laboratoire Fournier qui fabriquait Urgo. Ciba-Geigy a été le premier en patch, mais c'était le patch à réservoir. Alors que moi j'ai conceptualisé, (en 1995), le patch matriciel où le produit était contenu dans la colle de la matrice. »

(Endocrinologue, 41)

Alors que les suggestions innovantes des notables étaient encore prises en compte et parfois mises en œuvre au début de l'histoire des produits en France, elles sont à présent formulées par des médecins, souvent endocrinologues, embauchés comme consultants permanents en recherche et développement au sein des firmes. Certains chercheurs hospitaliers ont exprimé un regret par rapport à cette évolution de la recherche.

« La recherche ne se passait pas comme maintenant, malheureusement. Il y avait des concepteurs qui avaient des idées, les vérifiaient et conseillaient des laboratoires sur l'utilisation possible des molécules, et voire de leur administration. Médecins et chercheurs étaient indépendants dans la recherche cognitive qui engendrait des retombées pour l'industrie. Actuellement une partie de la recherche se passe à l'envers. Les médecins sont sollicités très en aval, où ils vérifient les paramètres sur des séries de patients. (...) Peut-être que la recherche fondamentale a moins de moyens qu'elle en avait dans le temps, et ce que je dis ne concerne pas seulement X et moi-même, mais cela concerne l'ensemble des médecins qui sont achetés par l'industrie pharmaceutique, qui font des études sur commande, mais ont un intérêt à dire que ça marche. J'ai l'impression que, psychologiquement, un médecin qui teste un produit a envie que ça marche. »

(Endocrinologue, 13)

Il faut souligner que, de fait, les innovations provenant du secteur académique sont peu nombreuses. Ce phénomène s'explique en partie par le statut non-universitaire de la gynécologie médicale. Seule une poignée de quelques professeurs, agrégés en médecine de la reproduction ou en endocrinologie, disposent des laboratoires de recherche compétents pour

mener des études fondamentales basées sur des connaissances physio-biologiques¹⁵⁷. Une autre partie de l'explication provient du désintérêt des chercheurs hospitalo-universitaires eux-mêmes pour le sujet de la ménopause et de sa prise en charge. Mis à part quelques services de médecine de la reproduction, la plupart des services d'endocrinologie se dirigent vers des segments de recherche fondamentale différents de celui des hormones. Indépendamment de la recherche fondamentale, certains services réalisent toutefois des études d'observation sur la thérapeutique hormonale. Parmi eux compte l'ancien service de gynécologie médicale devenu en 1975 le service d'endocrinologie gynécologique de l'hôpital Necker. Depuis les années 1960 jusqu'au milieu des années 1970, tous les produits pouvaient être expérimentés dans le service de gynécologie médicale du docteur Netter. Après l'arrivée du professeur Mauvais-Jarvis en 1975, seuls les traitements hormonaux par voie transdermique sont expérimentés dans le service. Un certain nombre de femmes ménopausées traitées par voie cutanée, avec l' 'Oestrogel' du laboratoire Besins-Iscovesco, y est ainsi suivi depuis les années 1970. Les résultats de l'étude se basent sur le dossier médical des patientes qui consultent, et concernent la prévalence des effets délétères survenus durant les années de traitement¹⁵⁸. De même, dans le service de gynécologie de l'hôpital Saint-Louis (Paris), une étude de suivi est réalisée depuis les années 1970 par le docteur Gorins, sur des utilisatrices de traitements hormonaux de la ménopause ayant été prises en charge pour un cancer du sein par le passé¹⁵⁹. Cependant, pour les autorités administratives, ces études n'ont pas la puissance statistique des études américaines menées, grâce au laboratoire Wyeth, sur le Premarin associé ou non au progestatif nommé 'Médroxiprogestérone Acétate' (MPA). Le plus souvent, les études françaises ne répondent pas au protocole clairement requis pour une validation des résultats obtenus.

Un autre élément d'explication du manque d'étude au sujet du THS en France provient d'un défaut d'intérêt des laboratoires pharmaceutiques. Pour ces derniers, le traitement hormonal de la ménopause ayant reçu l'agrément des autorités sanitaires depuis la fin des

¹⁵⁷ Comme exemple d'étude de cette nature : Gompel A et coll. *Etudes in-vitro de la Tibolone sur les cellules mammaires* » Fertilité, Stérilité, août 2002, 78 (2) : 351-9

¹⁵⁸ En exemple des nombreux articles parus sur le suivi des femmes traitées dans le service « endocrinologie et médecine de la reproduction » de l'hôpital Necker : De Lignières B., *Hormone replacement therapy : clinical benefits and side-effects*. Maturitas, mai 1996, suppl.23 :S31-6
De Lignières B, de Vathaire F, Fournier S, Urbinelli R, Allaert F, Lê M.G., Kuttann F. *Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women*. Climacteric. 2002 Dec;5(4):332-40.

¹⁵⁹ Gorins A., Espié M. *Le traitement hormonal substitutif de la ménopause après un cancer du sein : première étude française*. Contraception, fertilité, sexualité, 1998 octobre ; 26 (10) : 696-9

années 1960, la réalisation de recherches fondamentales n'est pas rentable. Non seulement ce type d'étude est cher et déjà réalisé par la grande firme Wyeth aux Etats-Unis, mais en plus les industriels prennent le risque de parvenir à des résultats négatifs pour des molécules déjà avalisées par les autorités administratives de santé. Concernant la réalisation de vastes études de suivi avec cas-témoins¹⁶⁰, ce sont principalement les maisons-mères des grandes entreprises internationales qui mènent ces essais. En France, la majorité des études mises en place sont des études dites 'études de phase IV', qui intéressent les firmes d'un point de vue marketing. Elles consistent, théoriquement, à enregistrer sur une population large les effets de la molécule. Elles sont donc plus vastes que les essais qui permettent préalablement la mise sur le marché du produit. Ce faisant, ces études découvrent parfois des effets délétères inattendus, ou au contraire permettent de mettre en lumière des qualités nouvelles. Dans le second cas, ces études peuvent motiver, à terme, la révision et l'élargissement des indications initiales. Cependant, dans le domaine de la ménopause en France, l'objectif principal des études qu'entreprennent les firmes, consiste à faire connaître la 'nouveau' aux médecins et à les habituer à sa prescription.

« Donc l'essai de phase IV dépend de la puissance marketing et de la pression de la volonté scientifique. Le médecin a trois patients à recruter, il doit remplir un cahier des charges, donner les résultats obtenus sur ses patientes, et on lui donne 5 000 balles. Mais les publications sont rarement faites et les résultats rarement communiqués. C'est juste pour parler du produit en somme. C'est plus rentable, une étude de phase IV, que d'avoir recours à la presse, et c'est pas forcément beaucoup plus cher. En plus, aujourd'hui les marchés pharmaceutiques sont stabilisés. Après avoir connu 15 % de croissance en 97-98, maintenant ils sont à 1 ou 2% de croissance. Ce n'est pas la croissance d'avant ! Donc il y a de plus en plus de laboratoires et moins d'études chez les uns et les autres. Les dépenses promotionnelles, en revanche, sont importantes dans ce marché. Mais les médecins ne retiennent que deux ou trois produits. Ensuite allez trouver les raisons du choix des médecins ! Je pense que le visiteur médical y est pour beaucoup. »

(Laboratoire, 64)

Afin d'entreprendre leurs essais, à partir de 1979 les firmes pharmaceutiques recourent au réseau des adhérents de l'AFEM ou à d'autres réseaux de gynécologues libéraux membres de sociétés savantes¹⁶¹. Comme mentionné précédemment, les membres gynécologues médicaux de ces associations et de ces sociétés ne sont pas des professeurs hospitalo-universitaires, si bien que les études qu'ils mènent sont moins de nature scientifique qu'à visée commerciale.

« Les gens qui dirigent les sociétés savantes n'ont pas de service hospitalier à eux. Alors on fait des enquêtes, mais on ne fait pas de véritables études. C'est un drame car ils n'ont pas de service de ménopause, mais simplement des consultations. Donc il ne peut pas s'entreprendre de recherche. Si !

¹⁶⁰ Rappelons-le, l'étude randomisée avec cas-témoin est constituée de deux échantillons comparables en tout point (appariement). On y administre le produit testé « en aveugle ». Les individus ne savent donc pas s'ils prennent le traitement hormonal ou le placebo. Ce sont les études qui ont le plus grand crédit scientifique. En revanche l'étude dite observationnelle suit, dans leur environnement, sans protocole de recherche expérimentale, des individus traités et comparés à une population qui ne prend pas le traitement.

¹⁶¹ En effet, à côté de l'AFEM existe d'autres sociétés savantes telle que la Société Française de Gynécologie et la Fédération des collèges de gynécologues médicaux.

Vous avez Claude Ribot et Françoise Trémollières qui font un peu de recherche. Mais sinon, c'est une des grandes faiblesses de l'AFEM en France, où même des équivalents européens. »

(Gynécologue médicale, 40)

Au fil des années, principalement depuis les années 1990, différents services hospitaliers de gynécologie accueillent une consultation spécialisée dans la prise en charge des femmes ménopausées. Dès lors, de nombreuses recherches sont menées en milieu hospitalier par des chefs de service gynécologues obstétriciens ou par les gynécologues médicaux vacataires, en charge des consultations spécialisées de la ménopause. Pour le coordinateur, une fois estimée la faisabilité pratique du protocole scientifique établi par le laboratoire pharmaceutique commanditaire, ainsi qu'évalués les besoins humains et matériels que nécessite l'étude, le suivi consiste à garantir le bon déroulement de la recherche, le respect des échéances et l'ultérieure présentation des résultats en congrès. Un réseau de recherche se constitue autour des sociétés savantes qui ont des correspondants hospitaliers spécialisés dans les domaines de recherche requis. Finalement, les têtes de réseau proposent aux firmes une équipe de recherche, puis apposent leur nom sur la publication dans la mesure où elles ont été 'coordinateurs' du réseau.

« On donne son nom au laboratoire, et cela consiste à diriger l'étude pour qu'elle se passe bien, et parfois à envoyer des lettres de rappel aux gynécologues, pour ne pas qu'ils oublient les échéances. Et puis ensuite on analyse les résultats et on les présente lors des congrès. »

(Gynécologue médical, 40)

Le champ de la recherche est hiérarchisé en différents niveaux d'implication du coordinateur. Selon le réseau à la tête duquel le notable coordinateur de la recherche se trouve, et aussi selon la nature de ses compétences, celui-ci est investi de responsabilités différentes. Dans le cadre des recherches qu'elles mettent en place, les firmes auront davantage besoin d'un expert reconnu par les autorités de santé, d'un orateur visible lors des différentes réunions médicales, ou encore d'un leader d'opinion médiatique.

« Un coordinateur peut être beaucoup de choses. Un coordinateur principal¹⁶² peut être bien placé à l'agence du médicament et comme il fait l'essai et qu'il connaît donc la qualité du médicament, il est donc plus facile pour lui de présenter le dossier pour l'AMM. Là ce sont les travaux de phase III ou IIIb. C'est le côté sérieux de l'essai où on trouve un très bon spécialiste bien placé pour aider le dossier à passer. Ensuite, si c'est un essai un peu moins noble, on prend quelqu'un de très connu par le public, un coordinateur principal qui parle beaucoup même si, dans le cadre de l'essai, il n'a rien fait du tout et qu'il a juste été là pour signer. Mais on considère qu'il est important qu'il mette son nom, car son nom va aider à faire connaître le produit. Ou alors encore plus éloigné de la science, on se dit que cet essai devrait

¹⁶² Il semble qu'en utilisant le terme 'coordinateur principal', l'interviewé fusionne deux termes techniques sensiblement différents : d'une part, la notion 'd'investigateur coordinateur' d'essai, personnage qui chapeaute l'étude de sorte à faire respecter les délais et le bon recueil des données ; d'autre part, le terme 'd'investigateur principal' qui évoque le personnage qui, sous le contrôle du personnage précédant, réalise l'étude après avoir enrôlé un certain nombre de ses patients. Dans la citation, l'interviewé parle certainement de 'l'investigateur coordinateur'.

d'avantage être communiqué au grand public. Et là, vous prenez comme coordinateur principal des gens qui ont des accès aux grands médias. (...) Je dirais que tout le monde est un peu toutes ces facettes à la fois, ça m'est arrivé d'être médiatique ! (...)

(Endocrinologue, 41)

Le contenu des résultats de recherches présenté en congrès et la nature des publications trahissent les compétences dans l'expertise, les qualités oratoires ou la position de leader d'opinion médiatique qui qualifient le mieux les médecins enrôlés comme responsables de la recherche. Cette lisibilité du positionnement n'est cependant pas aussi claire, puisqu'il arrive parfois aux médecins les plus compétents de participer à des études d'intéressement des prescripteurs ou du grand public à la molécule. A l'opposé, la compétence effective du médecin importe parfois moins que sa notoriété lorsqu'il lui suffit de signer et de présenter en congrès les résultats finaux d'un essai qu'il n'a pas vraiment mené. Soulignons cependant que, généralement, le contenu des publications médicales et des interventions en congrès reflètent les compétences effectives des médecins enrôlés comme coordinateurs.

L'activité de recherche menée en France au sujet des hormones de la ménopause est guidée par les préoccupations, essentiellement commerciales, des firmes pharmaceutiques. Dans son ensemble, la recherche menée à ce sujet comporte peu d'études fondamentales, notamment parce que la molécule déjà ancienne est autorisée depuis longtemps à la vente. Même si formes et dosages du traitement évoluent, sa composition reste généralement la même. Les firmes subventionnent donc davantage certaines études de suivi et réalisent des essais sur leurs nouveautés. Dans ce registre, le rôle des 'notables' se résume souvent en la présentation de résultats d'études généralement courtes et peu représentatives. De fait, les études fondamentales ou les vastes études épidémiologiques sur l'effet des hormones manquent en France.

5.4. Les dossiers d'autorisation de mise sur le marché à l'AFSSAPS

Autour des dossiers déposés à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), pour une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des produits, les experts sont confrontés à la proximité des firmes. Le travail d'expert à l'agence implique en effet, une nécessaire relation avec les représentants des firmes pharmaceutiques autour des dossiers d'AMM présentés. Indépendamment de leur activité d'expert, les hospitaliers nouent également des relations avec les firmes dans le cadre des essais cliniques

réalisés au sein de leurs services. Afin de neutraliser l'éventuel parti pris issu de cette proximité des firmes, les notables de la ménopause choisis par l'agence sont invités, comme tous les autres experts, à remplir préalablement une Déclaration Publique d'Intérêt (DPI). Leur statut académique et la Déclaration Publique de leurs Intérêts donnent légitimité aux expertises produites.

Dans une première étape, une firme pharmaceutique propose un dossier d'AMM aux autorités de santé. Elle entre alors généralement dans un 'processus de légitimation' et déploie parfois 'une stratégie d'intéressement' au produit. Lors du processus de légitimation, la firme pharmaceutique inclut un des notables de la ménopause ayant, si possible, une renommée scientifique et académique. Choisi de manière tactique, le notable représente et légitime la demande d'autorisation de vente du produit auprès de l'agence. La demande est considérée d'autant plus légitime que le notable compte parmi les experts auxquels recourt généralement l'agence pour l'examen des dossiers. La signature de l'expert garantit alors la pertinence scientifique des essais réalisés. Le notable de la ménopause choisi par la firme connaît souvent très bien la molécule qu'il défend parce qu'il a préalablement participé à l'expérimentation du produit au sein de son service hospitalier. Cette familiarité entre l'expert et le produit favorise, suite à la mise sur le marché du médicament, les communications en congrès qui informent les médecins de sa sortie. Cette étape relève alors de la stratégie d'intéressement des firmes pharmaceutiques. Soulignons que la promotion du produit - auprès de l'agence ou durant les congrès médicaux -, ne sont pas des étapes systématiques et nécessaires au notable de la ménopause embauché. Il arrive même parfois que le dossier présenté à l'agence ne soit pas rédigé par le notable lui-même. Dans ce cas, c'est le groupe d'expertise interne à la firme qui constitue dans son intégralité le dossier présenté, et qui invite *in fine* le notable à apposer sa signature. Simple signataire, le notable reconnaît toutefois par cet acte les vertus du produit identifiées par les essais.

« Pour la recherche par exemple, j'ai pris B. comme expert pour [le produit Y], mais c'est moi qui ai écrit tout le truc. C'est la boîte qui écrit le document, et lui il signe à titre d'expert. Il donne sa caution en fait. Simplement il donne sa caution de professeur d'endocrino. C'est un contrat entre lui et moi. Je considérerais que son nom serait, que son esprit critique et pratique pourrait nous aider. Car c'est un pari ce produit ! »
(Laboratoire, 81)

Parfois également, le notable embauché n'a aucun contrôle sur les résultats présentés à l'agence. Certains experts ont alors la sensation désagréable d'être utilisés par la firme pharmaceutique pour laquelle ils travaillent.

« Moi j'ai été coordinateur pour contrôler les résultats anatomo-pathologiques. Mais je n'avais aucun moyen de savoir si c'était vrai ou pas ce qui était écrit. Moi j'ai fait des cultures de cellules. Et j'ai aussi été coordinateur de leur essai. Mais je pense qu'ils se sont surtout servis de mon nom pour obtenir l'AMM sachant que j'étais proche de l'agence. Mais je n'avais aucun contrôle sur quoi que ce soit. (...) Ils m'ont même empêché de mettre une de mes figures dans le rapport. Coordonner une étude finalement ça se résume à un encadrement clinique. »

(Endocrinologue, 12)

Dans une seconde étape, les autorités de santé évaluent l'intérêt scientifique et thérapeutique de la préparation soumise à leur jugement. Pour évaluer les données contenues dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché, l'Afssaps fait appel aux spécialistes du domaine. Les experts requis pour évaluer les dossiers relatifs aux traitements de la ménopause, principalement choisis pour leur statut de Professeur Universitaire Praticien Hospitalier (PUPH), sont majoritairement endocrinologues, rhumatologues, cardiologues, cancérologues ou gynécologues.

S'ils justifient d'une neutralité à l'égard des intérêts des firmes, par la Déclaration Publique de leurs Intérêts (DPI), la grande majorité des experts rapporteurs des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) n'en demeurent pas moins liée à son groupe d'appartenance. Les experts choisis viennent souvent du service d'endocrinologie gynécologique du professeur Mauvais-Jarvis, mais peuvent également provenir d'autres spécialités médicales. Jusque dans les années 1990, les tenants de l'Ecole Mauvais-Jarvisienne exercent une influence forte auprès de l'agence. Souvent agrégés, ils perpétuent la diffusion des hypothèses du professeur Mauvais-Jarvis en sollicitant, à leur tour, la participation de leurs élèves aux commissions d'évaluation de l'Agence.

« Dr A c'est parce que c'est l'équipe de Pr A, Pr B est l'agrégé de Pr A, il est d'ailleurs plus endocrino que gynéco mais bon. Maintenant vous avez aussi l'élève de Pr C, Pr D, qui est à la commission d'AMM. »

(Endocrinologue, 12)

Etre experts au niveau de l'agence offre aux mauvais-jarvisiens mis à contribution la possibilité de faire valoir leurs hypothèses, notamment en terme de voie d'administration et de nature des hormones dispensées. Pour eux, une faible dose d'œstrogènes administrée par voie percutanée, associée à un progestatif naturel - qui enraye la prolifération cancéreuse de l'endomètre -, leur semble être la meilleure composition hormonale. Ils sont critiques à l'égard des autres produits, et notamment vis à vis des comprimés qu'ils considèrent être moins respectueux de la physiologie des femmes, en raison d'un fort dosage nécessaire pour

passer la barrière du foie. En passant directement par la peau et le sang l'œstrogène transdermique au dosage réduit contourne la barrière hépatique et ses effets délétères.

L'adéquation de certains produits aux idées de l'expert choisi pour évaluer le dossier explique en partie sa validation. Les convictions de certains experts peuvent également expliquer le refus de certaines autorisations. Ainsi, les convictions des tenants de l'Ecole Mauvais-Jarvisienne autour des voies transdermiques freinent l'accès au marché d'un certain nombre de comprimés. Pour contourner certains obstacles particuliers à l'expertise française, les firmes pharmaceutiques ont depuis 1993 la possibilité de présenter leur dossier au niveau européen. Ce circuit, mis en place avec la création de l'Agence européenne du médicament, inclut l'expertise simultanée de deux pays européens rapporteurs.

« C'est très important pour un médicament lorsqu'un expert de l'Afssaps étudie le dossier. Soit le dossier passe comme tel, soit on demande des études complémentaires. Le dossier est ensuite présenté devant le jury qui généralement entérine la décision du rapporteur. S'il veut embêter un peu, il demande une étude complémentaire. Heureusement, il est maintenant possible de contourner ce processus en demandant l'AMM européenne. »

(Gynécologue médical, 45)

Soulignons cependant qu'à partir du début des années 1990, l'expertise française produite autour du THS connaît un tournant. La diversification des produits - quelles que soient leurs formes galéniques - revendiquée par les représentants de l'AFEM, l'emporte sur l'expertise mauvais-jarvisienne d'une préférence pour les voies transdermiques. L'augmentation exponentielle des autorisations d'AMM, particulièrement visible après 1998, concerne alors toutes les formes de produits¹⁶³. Depuis 1990, sur les 51 nouvelles préparations disponibles à la vente, 21 sont des dispositifs transdermiques par timbres, 4 sont disponibles en gels, une par injection, une crème et une voie vaginale, et un dispositif par voie nasale. En d'autres termes, près de 60% des produits disponibles sur le marché depuis 1990 évitent le fameux premier passage hépatique des comprimés. Il n'en demeure pas moins que 40% sont des traitements hormonaux *per os*¹⁶⁴, ce qui traduit une certaine tolérance des autorités administratives à l'égard des comprimés.

Produite par les experts de l'Afssaps et par les médecins conseils embauchés par les firmes pharmaceutiques autour des demandes d'AMM, l'expertise scientifique est influencée par le courant de pensée duquel sont issus les experts. Jusque dans les années 1980,

¹⁶³ cf. tableau (3) partie I.

¹⁶⁴ Sous forme de comprimés.

l'influence de l'Ecole de pensée mauvais-jarvisienne se traduit par l'augmentation des voies transdermiques mises sur le marché. A partir des années 1990, la diversification des produits qu'appellent les notables de la ménopause netteriens supplante l'expertise restrictive des mauvais-jarvisiens.

5.5. Les publications médicales

Cette partie prend en considération les supports écrits dont disposent les prescripteurs pour s'informer des nouveautés en terme de connaissances scientifiques et thérapeutiques. Nous ferons tout d'abord mention des revues nationales et internationales, discriminées par l'étendue de leur audience et par leur rigueur scientifique. Ensuite, le contenu des publications de quelques notables netteriens et mauvais-jarvisiens fait l'objet d'une analyse particulière parce qu'il indique leur compétence et leurs domaines de recherche effectifs¹⁶⁵. Repérés par le titre des publications, les thèmes de recherche investis par les notables ne se réduisent pas à la ménopause et à son traitement. De fait, les publications révèlent que le traitement hormonal de la ménopause en particulier fait l'objet de l'intérêt exclusif d'une petite poignée de gynécologues et endocrinologues français.

Certains notables français de la ménopause ont créé leur propre revue médicale pour diffuser l'information médicale aux médecins et aux gynécologues français. Ainsi, en France, une dizaine de revues spécialisées en gynécologie est susceptible d'aborder le thème de la ménopause. Parmi les revues disponibles comptent, *Contraception, fertilité, sexualité* - devenue *Gynécologie obstétrique et fertilité* lors de son rachat par l'éditeur 'Elsevier' -, ainsi que le *Journal de gynécologie, d'obstétrique et de médecine de la reproduction*, et *La revue française de gynécologie et d'obstétrique*. Le journal *La presse médicale* et *La revue du praticien* font partie des journaux français de médecine générale qui s'intéressent, de temps à autres, au phénomène de la ménopause. Parmi ces revues spécialisées, rares sont celles qui comportent un système de comité de lecture performant visant sélectionner de manière impartiale les articles. La rareté d'une telle expertise s'explique en partie par le bagage scientifique mince des membres du comité d'administration des revues médicales françaises.

¹⁶⁵ Le répertoire des articles a été constitué à partir du site Pubmed : www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/.

« Avant de créer ma propre revue, j'étais dans le comité de rédaction du journal de Y où était passé un article de X sur la progestérone. J'avais tout de suite demandé qui avait eu l'article de X en comité de lecture car j'avais constaté que c'était un tissu de mensonges. Y ne voulait pas me croire, il pensait "là tu abuses" et j'avais emporté pour preuve les photocopies des articles qu'il avait cités et qui disaient le contraire de ce qu'il leur faisait dire. Du coup, alors que c'était envisagé, il n'est pas rentré au comité de rédaction de cette revue. Il n'est pas rentré car Y savait que je détenais une bombe à retardement. Mais il est rentré dans [une autre revue], et comme j'y étais, j'ai démissionné immédiatement. C'est dramatique. Vous savez qu'aux Etats-Unis, pour les conférences ou les articles, il y a la déclaration des intérêts. Si elle était appliquée en France, il serait interdit de parole. C'est l'exemple typique d'une malhonnêteté intellectuelle. »

(Gynécologue médical, 33)

En dépit d'une rigueur scientifique parfois légère, les journaux médicaux français ont une audience étendue. Le succès de ces journaux parmi les médecins français a au moins deux causes : 1) la facilité et la rapidité de leur lecture ; 2) leur gratuité et leur large distribution au sein des cabinets de consultation et des services hospitaliers. L'industrie pharmaceutique joue, à cet égard, un rôle important, puisqu'en achetant les encarts publicitaires disponibles, elle rend possible la distribution gracieuse de ce type de revues médicales. Autre lien sous-jacent des publications médicales françaises avec le milieu pharmaceutique, les journalistes et rédacteurs en chef de ces revues sont parfois médecins conseil des firmes. Du coup, la question de l'impartialité de l'information produite par cette catégorie de presse se pose, notamment lorsque le sujet des risques des hormones fait débat. En ce cas, la qualité des articles peut être entamée par la frilosité de certains journalistes à publier des articles défavorables à leurs annonceurs et / ou employeurs.

« [Q° : **Quel est le nombre des adhérents de la revue médicale dont vous êtes le rédacteur en chef ?**]

Payant leur cotisation nous en avons une centaine, mais ensuite elle est envoyée à tous les gynécologues, et elle est tirée à 6000 exemplaires. (...) en principe le tirage se fait en fonction du nombre d'abonnés – mais de toute façon le problème avec les médecins français c'est qu'ils ont l'habitude qu'on leur paye tout, et donc finalement peu d'entre eux s'abonnent. En plus, si on veut des publications médicales dans la revue, de même que les annonceurs ne sont pas intéressés s'il n'y en a que 100 de vendus, chaque revue doit donc gonfler son nombre d'exemplaires pour avoir des annonceurs et des publications.

[Q° **Est-ce qu'ensuite c'est un cercle vicieux qui se met peu à peu en place dans le sens où, plus on offre la publication gracieusement, moins les médecins s'abonnent, plus on a besoin des annonceurs ?**] Oui, de ce point de vue là, la situation en France n'est pas très saine. Car d'un autre côté, si on nous subventionne, notre marge de manœuvre est étroite. (...) Je tiens à ne pas tomber dans la compression des labos. Mais c'est une gymnastique qui n'est pas évidente. Pour la revue que je dirige, je n'accepte pas de tomber dans ce travers. Certains ne veulent pas publier certains articles de peur de perdre un marché publicitaire. Et en effet, pendant longtemps les médecins ont pensé qu'il fallait dire du bien, et je suis sûr que ça se passe encore comme ça. Et qu'il puisse y avoir des orateurs qui vendent leur produit inconsidérément, malheureusement oui. C'est un problème qui déborde la médecine. »

(Gynécologue médical, 33)

De fait, au cours des désaccords, les revues médicales françaises relatent parfois de manière vulgarisée les termes des débats en cours discutés sur la scène internationale ou nationale. Il faut toutefois, attendre souvent une forte médiatisation du débat par ailleurs, notamment au

niveau de la presse grand public nationale, pour voir apparaître dans cette catégorie de presse, des résultats négatifs d'études et les réflexions des notables français sur le sujet. D'autre part, même dans les périodes de débats publics, les notables de la profession publient des articles basés sur des hypothèses contraires au résultat de l'étude controversée parce qu'elle remet en cause l'intérêt de la molécule.

A coté des revues nationales dont la qualité scientifique et la neutralité sont questionnées, les médecins disposent de revues à comité de lecture, principalement anglo-saxonnes. La publication d'un article dans ces revues est généralement perçue comme une source de prestige, même si par ailleurs la question de la neutralité scientifique se pose également au niveau international pour ces revues¹⁶⁶. Au nombre des revues plutôt généralistes, où le sujet de la ménopause est un parmi d'autres, comptent par exemple le *Journal of American Medical Association*, le *Lancet* ou le *New England Journal of Medicine*. Les notables français de la ménopause ne s'y illustrent que très rarement. En revanche, ils sont présents au sein de revues médicales internationales spécialisées en gynécologie ou endocrinologie, comme par exemple *The American Journal of Gynecology*, *The Journal of Steroid, Biochemistry molecular and Biology*, *Human reproduction*, *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *Pathology and biology*. Parallèlement, les associations européennes et internationales consacrées exclusivement à la ménopause ont également leurs propres organes de presse. Il s'agit de *Maturitas* et *Climacteric*, qui sont respectivement les organes de presse de l'*European Menopause and Andropause Society* (EMAS) et de l'*International Menopause Society* (IMS). Les notables de l'AFEM, en liens étroits avec leurs homologues aux niveaux européen et international, ont publié plusieurs articles dans ces deux revues. La publication au sein de *Maturitas* se fait plus rare depuis quelques années, parce que certains membres de l'AFEM se sont retirés de l'EMAS. Cette prise de distance les rend d'autant plus critiques à l'égard de la qualité scientifique de ces revues chapeautées par les sociétés savantes au niveau international et européen.

« Vous connaissez *Maturitas*, la revue qui pendant des années couvrait l'*International Menopause Society*. Une revue ne peut vivre sans la publicité médicale. Or, quand vous feuilletiez *Maturitas*, vous n'aviez aucune publicité médicale. C'est une revue qui dès le départ était entièrement financée par le laboratoire Organon. La revue a été fondée en même temps que l'*International Health Fondation*. Si bien que lorsque vous aviez une pile de manuscrits, venaient en premier ceux concernant les produits Organon. Du coup l'IMS a rompu avec *Maturitas*. Et finalement la revue a été récupérée sans état d'âme par l'EMAS. »
(Gynécologue médical, 33)

¹⁶⁶ Dans sa Thèse, S.Dalgalarrondo (2001) cite à se propos l'éditorial critique de M.Angell qui, elle-même rédactrice en chef du *New England Journal of Medicine*, exprime la difficulté croissante des journaux médicaux

Afin de saisir le domaine de compétence et la visibilité des notables netteriens et des notables mauvais-jarvisiens de la ménopause, nous avons rassemblé l'ensemble des publications des quelques notables les plus souvent cités dans chacun des deux groupes¹⁶⁷. Reflet de leurs spécialités, les titres des articles nous donnent également une indication sur leurs domaines de compétence. Le type de revue dans laquelle l'article paraît donne par ailleurs une indication sur le degré de scientificité et de reconnaissance des travaux entrepris. Concernant la visibilité du notable, nous avons tenu compte de la diversité des revues dans lesquelles les articles sont publiés. A ce titre, avoir accès aux publications internationales reflète par exemple l'expertise du notable et la qualité de ses travaux. Néanmoins, pour se faire connaître des gynécologues prescripteurs français, il est également nécessaire au notable de publier dans des revues médicales françaises¹⁶⁸.

Concernant d'abord les mauvais-jarvisiens, l'analyse montre que la plupart d'entre eux sont des médecins hospitalo-universitaires¹⁶⁹. Ils publient fréquemment leurs travaux, mais pas forcément dans le domaine de la ménopause et de ses traitements. Certains endocrinologues et gynécologues identifiés comme porte-parole du traitement hormonal sont également intéressés par d'autres domaines de recherche en gynécologie médicale et en endocrinologie gynécologique¹⁷⁰. La liste des publications montre en effet un investissement dans les différents domaines de recherche qu'offre l'endocrinologie¹⁷¹. Ces recherches sont souvent réalisées en collaboration avec des équipes étrangères et une dizaine de revues différentes accueillent la publication de leurs résultats, notamment des revues internationales. Bien que certains d'entre eux ne soient pas exclusivement intéressés par la ménopause et ses traitements, ils comptent aujourd'hui au nombre des notables français de la ménopause et suscitent l'intérêt des firmes.

à trouver des auteurs impartiaux pour la publication d'articles. M. Angell, *Is academic Medicine pro sale ?*, NEJM, vol. 342, N°20, pp.1516-1518.

¹⁶⁷ Les publications ont été répertoriées sur le site internet Pubmed : www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/.

¹⁶⁸ Le site internet 'pubmed' consulté pour l'analyse ne répertorie pas toutes les revues médicales nationales spécialisées. Le tableau 7 présenté en page 131 du rapport prend cependant en compte un nombre non négligeable de revues médicales françaises au sein desquelles quelques-uns des principaux notables mauvais-jarvisiens et netteriens ont publié. En revanche, la plupart des publications étrangères sont prises en compte.

¹⁶⁹ Les professeurs Mauvais-Jarvis, Kuttann, Gompel, Bouchard ainsi que le docteur de Lignières entre autres.

¹⁷⁰ Ainsi, le traitement hormonal de la stérilité, l'utilisation de contraceptifs hormonaux, le traitement hormonal de maladies féminines comme les mastopathies, mastodynies, aménorrhées... ont également fait l'objet de nombreuses publications des auteurs précédemment identifiés comme 'notables'.

¹⁷¹ Par exemple, les ovaires polykystiques, le cycle menstruel, les contraceptifs progestatifs, les grossesses...

Grâce à leur statut de ‘médecins conseil’ de firmes pharmaceutiques, certains notables mauvais-jarvisiens ont accédé à des équipes de recherche internationales à l’occasion d’essais multicentriques¹⁷², ce qui leur a permis de publier les résultats de leurs travaux au sein de revues internationales. Lorsqu’ils étudient le traitement hormonal, les notables mauvais-jarvisiens s’intéressent souvent à l’hypothèse d’un effet bénéfique des progestatifs sur les cellules mammaires ou à l’étude du THS transdermique.

Du coté des gynécologues médicaux netteriens, les premières publications - notamment celle du docteur Netter - concernent les progestatifs et la prise en charge de la stérilité. Le docteur Netter lui-même a finalement peu publié au sujet des traitements de la ménopause. Au contraire, son chef de clinique, le docteur Henri Rozenbaum - qui s’est d’abord illustré dans le champs des contraceptifs hormonaux -, s’est presque exclusivement intéressé aux traitements hormonaux de la ménopause à partir des années 1970. Il a beaucoup publié sur le sujet en tant que président de l’AFEM. De façon remarquable, il a publié - à l’instar des élèves mauvais-jarvisiens - dans *The American Journal of Obstetric and Gynecology*. La plupart de ses publications apparaissent au sein de la presse médicale spécialisée en gynécologie, et un grand nombre est publié dans les revues françaises, comme la majorité des notables netteriens gynécologues médicaux. Un tournant s’opère à partir des années 1990 avec l’arrivée des gynécologues obstétriciens hospitaliers au sein de l’AFEM. Dès lors, plusieurs articles sont publiés dans les revues internationales, principalement celles qui sont spécialisées en gynécologie.

Le tableau 7 présenté ci-dessous, répartit l’ensemble des publications des notables ‘netteriens’ et ‘mauvais-jarvisiens’ parmi les différentes catégories de revues médicales (françaises, internationales spécialisées et internationales généralistes). Le tableau ne rend pas compte de l’ensemble des publications des auteurs pris en compte. Car, nous l’avons observé plus haut, si les gynécologues médicaux publient principalement dans le domaine de la ménopause, les endocrinologues hospitaliers mauvais-jarvisiens réalisent davantage de recherches fondamentales sur des sujets d’endocrinologie divers. Le tableau constitue une base de données permettant une réflexion exclusivement portée sur les écrits relatifs au traitement de la ménopause. Par ailleurs, les données contenues dans le tableau n’épuisent pas non plus les données sur la représentation des élèves mauvais-jarvisiens et netteriens dans les différents

¹⁷² L’essai multicentrique consiste en l’étude des effets d’une molécule entreprise dans plusieurs pays.

types de publications¹⁷³. Une analyse quantitative *stricto sensu* n'est donc formellement pas faisable à partir de ce tableau. Cependant, il donne un aperçu intéressant des tendances générales quant à la représentation de chacun des deux groupes de notables au niveau des diverses publications disponibles.

Tableau (7) : Nombre de revues dans lesquelles les notables netteriens et mauvais-jarvisiens ont respectivement publié au sujet spécifique du THS et du phénomène de la ménopause et en tenant compte de la nature des revues [1960-2003]

Groupe de notables / Catégories de revues	Mauvais-Jarvisiens			Netteriens			
	M.Jarvis	Elèves N=6	Total N = 7	Netter	Rozenbaum	Elèves N=11	Total N=13
Revues médicales françaises N=18	6	10	11/18	3	6	9	12/18
Revues médicales étrangères spécialisées (ménopause, gynécologie, médecine interne, ostéoporose) N=23	7	15	16/23	1	7	15	16/23
Revues spécialisées étrangères (système cardio-vasculaire, cancer et thrombose) N=23	4	11	13/23	0	2	7	9/23
Revues générales étrangères N=3	1	3	3/3	0	0	0	0/3

Etant données les ressources institutionnelles des notables mauvais-jarvisiens hospitalo-universitaires, la nature des publications montre que leurs auteurs basent souvent leur travaux sur les résultats d'analyses biologiques, travaux qui se situent en amont des essais cliniques de phase IV organisés par les firmes et généralement entrepris par le réseau des gynécologues de ville. Nous serions donc légitimement enclins à penser que l'Ecole mauvais-jarvisienne serait particulièrement productive au niveau des publications scientifiques internationales en comparaison du groupe des netteriens. Or, dans le tableau 7 répertoriant les publications dont

¹⁷³ En effet, si la plupart des notables mauvais-jarvisiens sont pris en compte, l'ensemble des notables netteriens - auxquels s'ajoutent de nombreux médecins entrés au fil du temps au sein de l'AFEM - n'a pas été embrassé.

le thème se restreint au traitement de la ménopause, les données traduisent d'abord la publication à part égale des mauvais-jarvisiens et des netteriens au sein des journaux médicaux français. Ensuite, les données montrent que - contrairement à ce que le profil scientifique des notables mauvais-jarvisiens laisserait supposer - le nombre des publications mauvais-jarvisiennes au sein des revues internationales n'est pas beaucoup plus grand que celui des publications des notables netteriens dans cette même catégorie de journaux.

L'étude des publications médicales des notables netteriens et mauvais-jarvisiens laisse apparaître une approche généralement différente de la recherche. D'une part, alors que les netteriens sont presque exclusivement impliqués dans le traitement de la ménopause, les mauvais-jarvisiens sont finalement très peu investis de manière exclusive et approfondie dans ce domaine spécifique au regard du vaste champ de l'endocrinologie auquel ils s'intéressent. D'autre part, les netteriens sont plutôt investis dans des petits essais alors que les mauvais-jarvisiens entreprennent davantage de recherches fondamentales. Cependant, si la nature des publications est restreinte au thème du traitement de la ménopause, la discrimination du profil des notables netteriens et mauvais-jarvisiens s'efface. En définitive, l'étude des publications renforce le constat, établi dans la partie 5.3, d'un secteur de la recherche fondamentale et épidémiologique pauvre concernant les produits de la ménopause en France.

* *
*

Au final, le travail de recueil de données aussi diverses que l'analyse de la presse, les publications de congrès, la prise en compte des ouvrages et l'approfondissement entrepris au moyen d'entretiens avec les acteurs, a donné l'opportunité d'identifier environ deux cents intervenants. Sur ce nombre, seulement une poignée d'acteurs s'illustre comme 'notables de la ménopause'. Alors que certains médecins se donnent pour ligne de conduite de rester à l'écart des firmes pharmaceutiques, d'autres médecins émergent grâce aux nombreuses activités que propose l'industrie. Tous sont insérés dans des activités diverses qui leurs procurent une influence s'exerçant au niveau des médias, des firmes, des autorités de santé et des médecins prescripteurs. Le détour historique affine la connaissance des deux principaux groupes d'acteurs qui constituent et disséminent, par leurs activités, les informations médicales. De leur côté, les firmes pharmaceutiques apparaissent comme un acteur central dont l'influence est palpable dans toutes les activités précédemment décrites.

Conclusion

Le Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause reçoit l'agrément de la Food and Drug Administration américaine en 1942. Mais c'est principalement grâce au livre du docteur Wilson, « feminine for ever » que le traitement connaît le succès à partir du milieu des années 1960 aux Etats-Unis. A cette époque, la France est encore largement secouée par les grands débats autour de la contraception.

L'arrivée du THS sous la forme dans laquelle nous le connaissons actuellement en France - composé d'un œstrogène associé à un progestatif naturel et prescrit sous diverses voies d'administration à petites doses -, a ouvert aux gynécologues un nouveau segment médical à partir des années 1970. Des gynécologues, précédemment investis dans les combats autour de la contraception, ont alors la volonté de faire prendre en considération les symptômes féminins de la ménopause.

Par la suite, les firmes pharmaceutiques font preuve d'un intérêt grandissant pour les gynécologues intéressés par la ménopause, dont le discours rentre en congruence avec des objectifs industriels. Rapidement, ces gynécologues sont associés aux activités des firmes pharmaceutiques de plus en plus nombreuses dans ce secteur. C'est grâce à ces activités, et à celle de représentant de sociétés savantes, que des gynécologues deviennent progressivement des « notables de la ménopause ».

Ces gynécologues acquièrent une position d'influence vis à vis de leurs pairs gynécologues et médecins généralistes, des firmes pharmaceutiques, des autorités sanitaires et d'une certaine catégorie de médias. Initialement, le traitement hormonal le plus populaire apparaît sous la forme d'un gel composé d'hormones dites « naturelles », initié par l'équipe du professeur Mauvais-Jarvis de l'hôpital Necker. Puis, en collaboration avec les firmes pharmaceutiques et avec l'appui des autorités de santé, certains « notables », essentiellement « netteriens », élargissent le panel des traitements rendus disponibles aux femmes ménopausées sous des formes galéniques diverses. L'investissement médiatique engendre l'adhésion des femmes et des médecins à une nouvelle forme d'activité militante consistant à faire bénéficier aux femmes des nombreuses vertus du traitement hormonal. Au départ, le THS apparaît essentiellement symptomatique, puisqu'il permet de soulager les désagréments immédiats de la ménopause, tels que les bouffées de chaleur. Mais la ménopause n'étant pas une maladie, le THS est, à ce stade, un traitement de confort. Par la suite, en congruence avec les objectifs

industriels des firmes et les critères de santé publique des autorités de santé, le traitement devient un outil de prévention des risques de voir apparaître des maladies dues au vieillissement, l'ostéoporose en tête. Apparaissent donc deux phases successives de médicalisation, avec au départ un médicament de confort appréhendé peu à peu comme un médicament préventif des pathologies liées à la ménopause. Consécutivement, les « notables » évoquent l'importance d'une administration généralisée et longue du THS.

Laboratoires et « notables » souhaitent voir apparaître une utilisation massive du traitement. Si bien que dès les années 1980, le thème de l'observance prend son importance, étayé par une argumentation sur les avantages présumés non seulement en terme de bien-être, mais aussi en terme de prévention de l'ostéoporose, des maladies cardiovasculaires et éventuellement de la maladie d'alzheimer. Pourtant, aucune étude ne tranche de façon unanime en faveur de ces bénéfices. Les bénéfices en terme de qualité de vie sont difficiles à évaluer, et le critère d'amélioration de la densité osseuse ne prouve rien sur la réduction des événements fracturaires. Quant aux études relatives à la maladie d'Alzheimer et aux maladies cardiovasculaires, elles sont principalement observationnelles et n'ont donc pas autant de force statistique que les études randomisées avec cas-témoins. Dans le cadre des études dites « d'observation », les patientes ont le profil particulier d'une population déjà sensibilisée aux pratiques de santé requises pour avoir une meilleure qualité de vie. Cette objection émise par les épidémiologistes français dès la fin des années 1980 ne trouvera pas un large écho. En outre, dès les années 1990 les autorités de santé, intéressées par les vertus présumées du traitement, favorisent son développement. Quant aux médecins français, ils n'ont pas la tradition anglo-saxonne d'une médecine basée sur les preuves d'efficacité et d'innocuité thérapeutiques que prodiguent les études épidémiologiques de grande envergure. En revanche, aux Etats-Unis et en Angleterre ces études sont profuses à partir du milieu des années 1970. L'élaboration de protocoles de recherche sur des groupes de patientes randomisées avec cas-témoins, laissent apparaître, avec le recul temporel, des résultats de moins en moins contestables. Or, à partir du milieu des années 1990, ceux-ci justifient de moins en moins les espoirs formulés par les « notables » français de la ménopause.

Dans les années 1990, la généralisation et l'allongement du traitement sont essentiellement fondés sur un raisonnement déséquilibré, systématiquement en faveur du THS. D'une part sont mis en avant ses avantages présumés, d'autre part, on limite la pertinence des risques soulignés par les études. Si bien que dans la balance entre les bénéfices et les risques - principal raisonnement à la base d'une évaluation des médicaments -, le doute

pèse toujours en faveur des bénéfiques. La conférence de consensus de 1991, puis la réunion d'expert d'octobre 2002 montrent que l'opposition entre les « netteriens » et les « mauvais-jarvisiens » - concernant d'un côté la pluralité des traitements et de l'autre la prédominance des voies transdermiques - n'entache en rien l'idée commune d'une prévalence des bénéfiques, dans un contexte pourtant incertain. Le but de notre analyse étant de saisir le contexte dans lequel s'est formé ce consensus au sujet des vertus du traitement hormonal.

Les constats initiaux montrent l'étonnante ascension que connaît le secteur de la ménopause, notamment à partir des années 1990, alors même que de nombreuses études épidémiologiques anglo-saxonnes rendent compte de risques médicaux liés à l'utilisation des hormones. Le pattern de l'information médicale relative aux hormones se compose d'abord d'une mobilisation médiatique des journaux quotidiens nationaux pour mettre en exergue des résultats d'études négatifs qui sont, ensuite, remis en cause par l'argumentation des « notables ». L'observation des désaccords publics montre que les « notables de la ménopause » remettent systématiquement en question ces résultats, fondant leurs objections sur le constat d'un biais potentiel des études, et surtout sur le fait que les produits et la population étudiés sont différents en France. Le phénomène peut simplement s'expliquer par la volonté d'enrayer une peur ancestrale vis à vis des hormones. Pour autant, ils ne remettent pas en question l'effet potentiellement délétère des produits utilisés outre-atlantique. En revanche, les « notables » sont, pour la plupart, convaincus que les produits français sont moins nocifs que les produits américains. Ceci étant, pourquoi le refus systématique des résultats d'études publiées outre-atlantique, ne s'appuie-t-il pas sur des résultats provenant d'études entreprises sur les produits utilisés en France ? En fait, notre analyse nous montre que la réalisation d'études randomisées de grandes envergures représente un intérêt commercial marginal en France. Elles sont lourdes et chères à entreprendre, puisqu'elles nécessitent plusieurs protocoles sur les différents produits administrés en France. Elles nécessitent également la randomisation d'une population importante de femmes ne sachant pas si elles sont traitées ou pas. En outre, les autorités de santé françaises ont un discours favorable au traitement dans les années 1990, ce qui ne favorise pas non plus cette entreprise. L'analyse du milieu explique par ailleurs pourquoi ce sont le plus souvent des médecins gynécologues médicaux que des professeurs hospitalo-universitaires qui font l'information médicale au sujet des hormones. Notre enquête montre également une grande proximité des gynécologues et des endocrinologues aux laboratoires qui, pour la plupart, ont contribué à les élever au rang de « notables » dans la sphère de la ménopause. Cette position leur confère un

statut influant, qui alimente certainement en retour leur propre croyance à l'égard de l'objectif de prévention attribué au traitement hormonal. Néanmoins, les convictions transmises par les « notables de la ménopause » en France, bien que fragiles puisque fondées sur des hypothèses, ne sont pas simplement le fruit d'un déni du réel, lié aux intérêts commerciaux des firmes qui les sollicitent. La raison pour laquelle ils s'insurgent et contestent la tendance polémique n'est pas directement et unilatéralement liée à leurs intérêts économiques. En fait, ces attaques remettent autant en question leurs objectifs de médicalisation préventive et symptomatique de la ménopause, que la propre situation qu'ils se sont forgée au sein du paysage médical français. Pour expliquer leur opposition systématique aux études mettant en doute les vertus du THS, il faut prendre en compte la complexité des motivations qui poussent les « notables » à défendre le THS. Elle implique autant la croyance et les convictions fortes des médecins investis dans le champ de la ménopause à l'égard des vertus des produits utilisés en France, que leurs échanges avec les firmes pharmaceutiques et leurs intérêts personnels à conserver une position influente et reconnue dans le paysage médical français.

Bibliographie

Ouvrages

- Boissel J.P., L'information thérapeutique. Ed Masson, 2000, 474 pages
- Gérard Bréart, « La ménopause et la santé publique » in Femmes, médecins et ménopauses, 1999, p.30-31
- Chauveau S., L'invention pharmaceutique, 2000.
- Dalgalarrondo S., Analyse sociologique des essais thérapeutiques : Stratégies des firmes, recherche clinique et activisme thérapeutique, 2001, p.451.
- De Lignières B., La ménopause, Hachette, 1979, 169 p.
- Denard-Toulet A., La ménopause effacée, Presse pocket, 1975
- Inserm., Ostéoporose. Stratégie de prévention et de traitement. 1996, Les éditions de l'INSERM
- Jamous H., Sociologie de la décision, Paris : éd° du CNRS, 1969, p.257.
- Pignarre P., Le grand secret de l'industrie pharmaceutique. La découverte, 2003, 172 p.
- Mauvais-Jarvis P., Médecine de la reproduction : gynécologie endocrinienne. 1^o édition 1982 et 2^e édition 1986 avec Sitruk-Ware L.R. – 3^e édition 1997 avec Schaison G. et Touraine P.
- Mauvais-Jarvis P., Bricaire C., Bien vivre sa ménopause. 1994
- Mauvais-Jarvis et coll., Percutaneous Absorption of steroids. Academic Press, 1980
- Netter A., Vaincre sa ménopause, 1981, Albin Michel, 200 p.
- Netter A., Rozenbaum H., La contraception : principes et applications pratiques pour le généraliste et le gynécologue, 1975
- Robert A. Wilson., Feminine forever, New-York, M.Evans 1966, 244 p.
- Rozenbaum H., La ménopause, Les documents Merrell Toraude, 1971, 153 p.
- Shrabanek, McCormick, Follies and Fallacies in medicine, 1990
- Sokolsky C., De la contraception à la ménopause, le dossier hormone, 1982
- Tamborini A., Taurelle R., La ménopause, 1989, 225 p.

Articles

- Broclain D., *Comment s'élabore un consensus ? Œstrogènes et risques fracturaires, le cas de la conférence française sur la médicalisation de la ménopause*. Santé Publique, 1994, pp. 193-211.

Publications médicales

- Elia D, Tamborini A, Leomach Y, Chadha-Boreham H. *Efficacy and tolerability of a low-dose of Oesclim (25 mcg daily) in the management of symptomatic menopausal women : a french open-label study*. Curr Med Res Opin 2000; 16(2) : 94-106
- Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hozowski K, Rautaharju P, Harper KD; MORE Investigators (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). *Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial*. JAMA. 2002 Feb 20;287(7):847-57.

Beral V., *Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 womens with breast cancer and 108 411 womens without breast cancer.* Lancet, 1997, p. 1047-1059.

Bercovici JP, Mauvais-Jarvis P. *Physiological basis of steroid hormone therapy by percutaneous approach.* La Presse Médicale. Sept 1971 18;79(38):1675-8.

Bureau D., Plu-Bureau G. et Thalabard J.C. « L'évaluation économique des traitements médicaux : Méthodes et enjeux » In : Economie et statistique. N°266, 1993, pp. 65-75

Cavaillès V, Gompel A, Portois MC, Thenot S, Mabon N, Vignon F. *Comparative activity of pulsed or continuous estradiol exposure on gene expression and proliferation of normal and tumoral human breast cells.* J Mol Endocrinol. 2002 Jun;28(3):165-75.

Christopher I. Li; Kathleen E. Malone; Peggy L. Porter; Noel S. Weiss; Mei-Tzu C. Tang; Kara L. Cushing-Haugen; Janet R. Daling. *Relationship Between Long Durations and Different Regimens of Hormone Therapy and Risk of Breast Cancer.* JAMA. 2003;289:3254-3263.

Colditz MH et coll. *The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women.* New England Journal of Medicine, 1995, 332, 1589-1593

Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC. *The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation.* JAMA. 1999 Jun 16;281(23):2189-97. Erratum in: JAMA 1999 Dec 8;282(22):2124.

Daly E, Verssey MP. Et coll. *Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. And, Case-control study of venous thromboembolism disease and use of hormone replacement therapy.* Lancet, 1996, 348, 977-980

De Lignières B., *Hormone replacement therapy : clinical benefits and side-effects.* Maturitas, mai 1996, suppl.23 :S31-6

De Lignières B, de Vathaire F, Fournier S, Urbinelli R, Allaert F, Lê M.G., Kuttenn F. *Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women.* Climacteric. 2002 Dec;5(4):332-40.

Drapier-Faure E. *Phytoestrogènes. Utilisation thérapeutique.* Gynécologie obstétrique et Fertilité, février 2001, 29 (2) : 141-7

Eaker E.D., Garrison R.J., Castelli W.P. *Risk factors for coronary heart disease among women: thirty years of follow-up, from the Framingham Heart Study.* Presented at the American Heart Association 25th Annual Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology, Tuscon, Arizona, 1985 March, 7-9

Gompel A et coll. *Etudes in-vitro de la Tibolone sur les cellules mammaires »* Fertilité, Stérilité, août 2002, 78 (2) : 351-9

Gompel A, Somai S, Chaouat M, Kazem A, Kloosterboer HJ, Beusman I, Forgez P, Mimoun M, Rostene W. *Hormonal regulation of apoptosis in breast cells and tissues.* Steroid oct-nov 2000; 65(10-11) : 593-8

Gorins A., Espié M., *Le traitement hormonal substitutif de la ménopause après un cancer du sein : première étude française.* Contraception, fertilité, sexualité, 1998 octobre ; 26 (10) : 696-9

Grodstein F., Stampfer MJ and coll. *Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women.* Lancet, 1996, 348 : 983-987

Grodstein F., and al.. *Post-menopausal hormone replacement therapy and mortality.* NEJM 1997, 336, 1769-75

Hulley S., Grady D., et al. *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) research group.* JAMA, 1998 ; 280 : 605-613.

Jick H. and coll. *Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal estrogens.* Lancet, 1996, 348 : 981-983

Kuttenn F., M.Gerson, B.de Lignières « *Effets du traitement hormonal substitutif de la ménopause sur le risque cardiovasculaire. Plaidoyer pour un essai européen* ». La presse médicale, 16 mars 2002.31 : 468-475

Ledesert B, Ringa V, Breart G. *Menopause and perceived health status among the women of the French GAZEL cohort.* Maturitas. 1994 Dec;20(2-3):113-20.

Massai MR, Bergeron C, Martel D, de Ziegler D, Meduri G, Psychoyos A, Frydman R, Bouchard P. *Physiological oestradiol and progesterone replacement cycles in women with ovarian failure: a model to study endometrial maturation and sex steroid receptor regulation by exogenous hormones.* Human Reproduction. 1993 Nov;8 (11):1828-34

Mauvais-Jarvis P. *L'endocrinologie est-elle seulement un aspect de la médecine ou une forme de médecine ?* Revue du Praticien. Dec 1975 21;25(59):4647-9

Mauvais-Jarvis P, Lecomte P, Kuttenn F. *L'Endocrinologie gynécologique en 1977.* Revue du Praticien. Mar 1977 21;27(17):1011-29.

Mauvais-Jarvis P, Bercovici JP. *Hormone therapy by percutaneous route. Physiological bases. Clinical Applications.* Thérapeutique. Mai-Juin 1972;48(5):403-6.

Netter A., Férin J. *La gynécologie médicale : une spécialité.* Gynécologie Obstétrique. 1970;69:Suppl 5:673-6.

Netter A., Pequinot H. Bour H., Funck-Brentano JL. Royer P. *Est-il possible de retarder les désavantages de l'âge ?* Presse Médicale. Nov 1968 9;76(43):2059-62.

Plu-Bureau G, Bureau D, Thalabard JC. *L'évaluation économique des traitements médicaux : Méthodes et enjeux.* Rev Prat. 1993 Dec 15;43(20):2665-9.

Quint B.C., *Changing patterns in endometrial adenocarcinoma.* American Journal of Obstetric Gynecology, 1975, p. 498-501.

Ray Mynihan B.A. and coll. *Coverage by the news media of the benefits and risks of medications.* NEJM, June 1, 2000, Vol.342, N°22, 1645-1670

Sally A. Shumaker; Claudine Legault; Stephen R. Rapp; Leon Thal; Robert B. Wallace; Judith K. Ockene; Susan L. Hendrix; Beverly N. Jones, III; Annlouise R. Assaf; Rebecca D. Jackson; Jane Morley Kotchen; Sylvia Wassertheil-Smoller; Jean Wactawski-Wende. *Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial.* JAMA. 2003;289:2651-2662.

Schairer, Catherine et collaborateurs. *Menopausal Estrogen and Estrogen-Progestin Replacement Therapy and Breast Cancer Risk.* Journal of American Medical Association, 26 janvier 2000, p 485-489.

Serfaty D, de Reilhac P, Eschwege E, Ringa V, Blin P, Nandeuil A, Tavera C, Mathieu M. *Compliance with hormone replacement therapy in menopausal women: results of a two-year prospective French study comparing transdermal treatment with fixed oral combination therapy.* Gynecol Obstet Fertil. 2003 Jun;31(6):525-33. French.

Smith D.C. et coll., *Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma.* New England Journal of medicine, 1975, p. 1167-1170.

Stampfer M.J., Colditz G.A., Willett W.C. et coll. *A prospective study of post-menopausal estrogen therapy and coronary heart disease.* NEJM., 1985, 313, 1044-1049

Stanford JL et coll. *Combined estrogen and progestine hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women.* JAMA. 1995, 274 : 137-142

Stampfer MJ., Colditz GA et coll. *Post-menopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-Year follow-up from the nurses' health study.* NEJM, 1991 : 325 : 756-762.

Tang M.X., Jacobs D., Stern Y. *Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease.* Lancet, 1996, 348, 429-432

The Writing group for the PEPI trial. *Effect of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women*. JAMA, 1995, 273 : 199-208

Writing group for the Women's Health Initiative investigators. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women*. JAMA 2002; 288 : 321-333

Ziel H.K. et coll., *Increased risk endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens*. New England Journal of Medicine, 1975, p. 1167-1170.

Documents confidentiels et documents officiels

Journal Officiel du 26 janvier 1955

Archives des journées de l'AFEM 1986-2002, remises par le président, dr Henri Rozenbaum

Commentaire communication interne d'une firme pharmaceutique française au sujet des résultats de la Women's Health Initiative study.

Revue et journaux

Elle, 1966-2000

Le Figaro, *En France, une controverse discrète lancée sur la place publique*, 14 mars 1991

Le Monde, 1980-2003

La revue Prescrire, 1980-2000

Marie-Claire, 1966-2000

Marie-France, 1966-2000

Participations à des congrès

AFEM 2001,2002

EMAS 2003

Gynécologie pratique 2001

Lyon 2002

Tarbes 2002

Sites Internet

Afssaps (www.afssaps.sante.fr).

Biam (www.biam2.org)

Thériaque (www.theriaque.org)

Pubmed (www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed)

Bibliothèques consultées

Bibliothèque Marguerite Durand – 79, rue Nationale 75 013 Paris

Bibliothèque Nationale de France – quai François Mitterrand 75 013 Paris

Service de Presse de l'IEP – 27, rue Saint-Guillaume 75 007 Paris

ANNEXE 1

Avantages et limites d'une utilisation des sources primaires.

ANNEXE 2

Mises sur le marché des traitements hormonaux de la ménopause

[1948-2003]

Dates de début	Médicaments	Laboratoires	Compositions du produit	Forme galénique du produit	Dates de fin
1948	Synergon	Lipha-Santé	Estrone 1mg/ml Progestérolone 10mg/ml	injection combinée	---
1962	Cycladiène	Bruneau	0,5mg dienestrol	comprimés	1993
	Benzo-gynestryl	Roussel	5mg/1ml Estradiol Benzoate	injection	1997
	Ethinyl-oestradiol	Roussel puis Effik en 1999	0,05mg esthinyl-oestradiol	comprimés	---
	Cycladiène	Bruneau	25 ou 5 mg de dinestrol	comprimés	1992
	Cycladiène	Bruneau	0,5 mg de dinestrol	comprimés	1993
1963					
1964					
1965	Ovestin	Organon	0,25 mg estriol base	comprimés	1977
1966					
1967					
1968	Prémarin	Auclair	20 mg estrogène Sulfo-conjugués équins	poudre	---
	Prémarin	Auclair	100mg alcool Benzylque	injection	---
1969					
1970					
1971	Prémarin	Auclair	1,25mg estrogènes conjugués	comprimés	---
1972					
1973	Climastat	Jouveinal	1mg benzoate d'oestradiol, 7,5mg dioenanthate d'oestradiol, 150mg hydrazone Benzilique d'oenanthate de testostérone	injection combinée	1988
	Climatérine	Lucien	Diéthylstilboestrol 0,25 mg Méthyltestostérone 5 mg Réserpine 0,10 mg	gélule	1988
1974					
1975	Oestrogel	Besins-iscovesco	1,5ml/2,5g d'estradiol Anhydre	gel	---
	Surestryl	Roussel	0,05mg de moxetrol	comprimé	1988
	Normapause	Negma	Ethinylestradiol 0.03mg + norethistérone de 0 à 075 mg	comprimé combiné	---
1976	Apourpryl	Theraplix	Estrone 1,5 mg et Estradiol 0,75 mg	comprimé	1985
1977	Oestradiol Retard	Théramex	22,35mg/1ml ou 25mg/1ml d'estradiol undecylenate	injection	2002
	Triestrine	Théramex	5ml/1ml d'estradiol undecylenate, hydroxyprogestérolone heptenoate 100mg/ml et Testostérone 100mg/ml	injection combinée	1991
	Synapause	Organon	2mg d'estriol succinate	comprimés	1995
	Synapause fort	Organon	4mg d'estriol succinate	comprimés	1995
1978					
1979					
1980	Progynova 200	Schéring	2mg d'estradiol Valerate	comprimés	---

Dates de début	Médicaments	Laboratoires	Compositions du produit	Forme galénique du produit	Dates de fin
1981					
1982					
1983					
1984	Prémarin	Wyeth-France	0,625mg estrogènes Sulfo-conjugués	comprimés	---
1985	Triséquens	Novo	3 cp : Estradiol micronisé 2+2+1mg & Noresthistérone base 0+1+0	comprimé triphasique	---
1986					
1987					
1988	Estraderm	Ciba-Geigy	Estradiol base 0,025 ou 0,05 ou 0,1mg/24 h	patch	---
1989	Kliogest	Novo	Estrogène 2mg, Norethistérone acetate 1mg	comprimé combiné	---
1990					
1991	Oestrogel	Besins-iscovesco	0,75ml/1,25g d'estradiol Anhydre	gel	1995
1992	Estrofem	Novo	Estradiol Hemihydrate 2mg	comprimé	---
	Physiogyne	Organon	0,5mg d'estriol base	ovule vaginale	---
			0,1g d'estriol base	crème vaginale	---
1993	Syten	Janssen-Cilag	0,050 mg/24h d'estriol base	patch	---
	Divina	Innotech International (Innothera)	Estradiol valerate 2mg+2mg Medroxyprogesterone acetate 0mg+10mg	comprimé combiné	---
	Climène	Schéring	Cyprotérone acetate 1mg+0mg, estradiol valerate 2mg+2mg	comprimé combiné	---
1994	Progynova 100	Schéring	1mg d'estradiol Valerate	comprimé	---
	Provames 200	Aventis (roussel)	2mg Estradiol micronisé	comprimé	---
1995	Oestrodose (remplace oestrogel)	Besins-iscovesco	0,75ml/1,25g d'estradiol Anhydre	gel	---
	Oesclim	Fournier	0,25 ou 0,50 mg Estradiol hemidrate	patch	---
	Menorest	Novartis Pharma	0,375 ou 0,50 ou 0,75mg estradiol base/24 h	patch	---
1996	Estrofem	Novo	Estradiol Hemihydrate 1mg/24h	comprimé	---
	Estreva	Théramex	100mg/100g estradiol Hemihydrate	gel	---
	Menorest	Novartis Pharma	1mg estradiol base/24 h	patch	---
1997	Dermestril	Rottapharm	0,25 ou 0,50 ou 1mg/24 h Estradiol base	patch	---
1998	Provames 100	Aventis (roussel)	1mg Estradiol hemihydrate	comprimé	---
	Oesclim	Fournier	0,375 ou 0,75 ou 1 mg Estradiol/24h hemidrate	patch	---
	Estreva	Théramex	1,5mg estradiol Hemihydrate	comprimé	---
	Femsept	Lipha-Santé	0,50 ou 0,75 ou 1 mg Estradiol/24h hemidrate	patch	---
	Climara 50	Schéring	3,90 mg estradiol hemihydrate	patch	---
	Oromone 200	Solvay-Pharma	2mg estradiol hemihydrate	comprimé	---
	Prémarin	Wyeth-France	20 et 25mg/ 5ml estrogènes Sulfo-conjugués	poudre et injection	---
	Climaston	Solvay	Dydrogesterone 0mg+1mg, estradiol hemihydrate 2mg+2mg	comprimé combiné	---
	Evista	Eli Lilly	Chlorhydrate de raloxifène 60mg	comprimé	---

Dates de début	Médicaments	Laboratoires	Compositions du produit	Forme galénique du produit	Dates de fin
1999	Estalis	Novartis pharma SA	50 et 250 ug/24 h estradiol hemihydraté, acétate de noréthistérone	patch	---
	Thaïssept	Besins-Iscovesco	0.25, 0.50 ou 0.75 mg estradiol/24h	patch	---
2000	Thaïs	Besins-Iscovesco	0.25,0.50,0.75 mg/24h Estradiol	patch	---
	Dermestril septem	Rottapharm	0.25,0.50,0.75 mg estradiol/24h	patch	---
	Oromone 100	Solvay pharma	Estradiol 1.03 mg	comprimé	---
	Livial	Organon	2.5 mg tibolone	comprimé	---
	Femseptcombi	Lipha-Santé	0,50 ug Estradiol hemihydrate - 0,10 ug lévonorgestrel /24h	patch	---
2001	Estradiol g.gam	Dakota pharm	1mg et 0.5 mg Estradiol	patch	---
	Menorest	Novartis pharma SA	25 ug/24h estradiol base	patch	---
	Delidose	Orion-corporation	Estradiol 0.5 mg et 1 mg	gel	---
	Duova	Orion-corporation	1mg valérate d'estradiol-2.5mg MPA, 1mg-5mg, 2mg-5mg	Comprimé combiné	---
	Diviseq	Orion-corporation	2mg valérate d'estradiol-10mg de MPA	Patch combiné	---
	Aerodiol 15	Servier	150 ug Estradiol hémihydraté	nasal	---
	Prémarin	Wyeth-France	0.625 mg et 1.25 mg Estrogènes sulfoconjugués équins	comprimé	---
	Climaston	Solvay Pharma	1.03mg estradiol hémihydraté-5mg Dydrogestérone	Comprimé combiné	---
	Climodiene	Schéring	2mg valérate d'estradiol-2mg dienogest	Comprimé combiné	---
	Avadene	Schéring	1mg estradiol-0.025mg gestodène 2mg-0.050mg	Comprimé combiné	---
2002	Activelle	Novo Nordisk	1mg Estradiol-0.5 mg noréthistérone acétate	Comprimé combiné	---
	Novofemme	Novo Nordisk	1mg estradiol-1mg noréthistérone	comprimé	---
	Naemis	Merck-Lipha (théramex)	1.5mg estradiol hémihydraté-3.75mg acétate de nomégestrol	Comprimé combiné	---
	Successia	Wyeth Lederle	1mg estradiol-0.025mg gestodène, 2mg-0.050mg	Comprimé combiné	---
	Estradiol novartis	Novartis SA	37.5-50-75-100 ug estradiol/24h	patch	---
	Estradiol ggam	Laboratoire ggam	37.5-75 ug/24h estradiol	patch	---
	Vivelledot	Novartis SA	37.5-50-75-100 ug/24h estradiol	patch	---
	Estrapatch	Pierre Favre Santé	40-60-80 ug/24h Estradiol	patch	---
	Evafilm	Laboratoire GGAM	50-100ug/24h Estradiol hemihydrate	patch	---

ANNEXE 3

Liste nominative des intervenants lors des débats sur la contraception orale [1966-1982].

DATES et nature du désaccord	Catégories de journaux	Incertitudes scientifiques et effets délétères	Minimisation du risque mis en avant par les protagonistes
Octobre 1966 : Risque dermatologique et absence de preuve concernant l'innocuité cancérigène	Féminins		Dr Simon, président du collège médicale du MFPP. Hubert Martin, Président de la commission nommée par le ministère pour évaluer les risques de la contraception orale en 1965. Dr C. gynécologue catholique, endocrinologue, accoucheur, chirurgien
	Quotidiens	Pr Merklen, dermatologue. Pr Mathé, cancérologue. Pr.Cazeuneuve, cancéro.	Dr Simon, président du collège médicale du MFPP. Dr Aron-Brunetière, ancien assistant en dermatologie membre de la commission nommée par le ministère. Dr.Michel-Wolfromm, gynécologue
	Hebdomadaires et mensuels		Françoise Giroud, Journaliste, écrivain, féministe Dr Grupper, dermatologue Dr.Kahn-Nathan, gynécologue médicale Dr Aron-Brunetière, ancien assistant en dermatologie membre de la commission nommée par le ministère.
Décembre 1969-1970 : Risque cancérigène et effet thromboembolique délétère	Féminins	Pr Hervet, PUPH obstétricien chef de service de la maternité de l'hôpital Tenon Pr de Gennes, PUPH endocrinologie	Pr Bricaire, chef de service endocrino & métabolisme
	Quotidiens	Pr Milliez	Dr Rozenbaum, gynécologue médical Dr Netter, gynécologue et endocrinologue
	Hebdomadaires et mensuels		Pr de Brux Dr Simon
Juillet 1974 : Risque de tumeur hypophysaire.	Féminins		
	Quotidiens	Pr Hervet, PUPH obstétricien chef de service de la maternité de l'hôpital Tenon	Dr Buschsenschutz Dr Rozenbaum, gynécologue médical Dr Netter, Gynécologue médical et endocrinologue Dr. J.Henriet, Sénateur Doubs
	Hebdomadaires et mensuels		
1975/1976 - Novembre 1978 : Risque cardio-vasculaire.	Féminins		Dr Fribourg, gynécologue médicale
	Quotidiens	Dr J.Kahn-Nathan, ancien chef de clinique en gynécologie. Dr Bernard Seguy, gynécologue Dr de Lignière, gynécologue Pr Apfelbaum, hôpital Bichat	Pr C.Gautier, endocrinologue Pr de Gennes, PUPH endocrinologie F.Vairon, endocrinologue L.Baulac, endocrinologue
	Hebdomadaires et mensuels		

Février 1982 : manque d'étude entreprise	Féminins	Pr Salat-Baroux, Chirurgien gynécologue obstétriciens	Dr Pierre Simon, président de la commission de recherche du conseil supérieur de l'information sexuelle. Pr Claude Sureau, chef de maternité Dr David Elia, gynécologue, directeur du Centre de panification de la mutuelle nationale des Etudiants de France. Dr Sacha Geller, président du centre d'exploration fonctionnelle et d'étude de la reproduction, Marseille Dr.J.Kahn-Nathan, gynécologue Dr.Henri Rozenbaum, gynécologue
	Quotidiens	Pr Salat-Baroux, Chirurgien gynécologue obstétriciens	
	Hebdomadaires et mensuels		

ANNEXE 4

Extrait de Résumé des Caractéristiques Principales (RCP) européen en 2000

Name of the product : Activelle

(...)

Special warning and special precaution for use

(...)

“Use of HRT for more than five years is associated with an increase in the risk of breast cancer. The risk increases with the time of the treatment and decreases after the treatment has been stopped, so that the risk of breast cancer is at the same level as for untreated women five years after withdrawal. Breast cancers found in women on HRT tend to be more limited than those not associated with HRT. The findings may be due to an earlier diagnosis, the biological effects of HRT, or a combination of both. The absolute increase in risk is small to moderate. During the period between 50 and 70 years of age, about 45 in every 1000 will have breast cancer diagnosed. Among those who use HRT for 5 years, 2 extra cases of breast cancer in every 1000 will be detected during the same period of age. For those who use HRT for 10 to 15 years, there will be 6 and 12 extra cases of breast cancer respectively in every 1000 women. Regular breast examination and, where appropriate, mammography should be carried out in women on HRT. Breast status should also be closely monitored in women with a history of or known breast nodules, or fibrocystic disease, or with a family history of breast cancer”

ANNEXE 5

Liste des études débattues, réactions de l'AFEM (netteriens), des mauvais-jarvisiens et des autorités de santé [1995-2003].

Liste des études	Réactions des notables « netteriens »	Attitude des mauvais-jarvisiens et des autorités de santé
<p>1995 : Colditz MH et coll. <i>The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women.</i> <u>New England Journal of Medicine</u>, 1995, 332, 1589-1593</p> <p><u>Caractéristique :</u> 1^{ère} étude aux résultats significatifs sur une combinaison œstrogène plus progestatif communément utilisée en France.</p>	<p>1995 : Première lettre de l'AFEM à destination des médecins. Conférence d'experts, Montreux avec une ancienne mauvais-jarvisienne et des notables de l'AFEM.</p> <p><u>Argumentation :</u> Une étude de pertinence statistique plus forte ne montre pas l'effet délétère du THS sur le sein : Stanford JL et coll. <i>Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women.</i> <u>JAMA</u>, 1995, 274 : 137-142 Quant bien même le risque de cancer du sein existe, il est minime et peut être du à un effet dépistage. La tumeur stimulée sera détectée et soignée rapidement. Quoiqu'il en soit, le risque de cancer du sein est largement compensé par l'amélioration de la qualité de vie et la prévention de l'ostéoporose avec un minimum de sept années de suivi. De même, le risque cardio-vasculaire est divisé par deux chez les femmes suivies : Stampfer MJ., Colditz GA et coll. <i>Post-menopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-Year follow-up from the nurses' health study.</i> <u>NEJM</u>, 1991 : 325 : 756-762. The Writing group for the PEPI trial. <i>Effect of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women.</i> <u>JAMA</u>, 1995, 273 : 199-208</p>	<p>1996 : Une expertise INSERM valide le THS comme moyen de prévention de l'ostéoporose. Les mauvais-Jarvisiens soulignent l'espoir d'une prévention de la maladie d'Alzheimer. Tang M.X., Jacobs D., Stern Y. <i>Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease.</i> <u>Lancet</u>, 1996, 348, 429-432</p>
<p>1996 Daly E, Vessey MP. Et coll. <i>Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. And, Case-control study of venous thromboembolism disease and use of hormone replacement therapy.</i> <u>Lancet</u>, 1996, 348, 977-980</p> <p><u>Caractéristiques :</u> Etude entreprise sur des femmes à risques thromboemboliques pour vérifier l'effet bénéfique du THS sur ce type de pathologie.</p>	<p>Journées de l'AFEM 1998 : invitation du Pr Vessey cosignataire de l'étude.</p> <p><u>Argumentation :</u> Le risque de thrombose veineuse identifiée par l'étude a été étudié chez des femmes déjà malades, en prévention secondaire. Si le THS est délétère au niveau thromboembolique, les facteurs de risque qui précèdent l'accident sont facilement identifiables.</p>	
<p>1997 Beral, Valérie. <i>Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 womens with breast cancer and 108 411 womens without breast cancer.</i> <u>Lancet</u>, 1997, p. 1047-1059</p> <p><u>Caractéristiques :</u> Première méta-analyse compilant 51 études entreprises au sujet d'une relation THS / cancer du sein.</p>	<p>1997 : Lettre annuelle de l'AFEM envoyée aux médecins. Dossier de presse envoyé aux médias.</p> <p><u>Argumentation :</u> La tumeur mammaire détectée et soignée plus rapidement chez les femmes traitées, car elles sont visibles à un stade moins avancé. A l'arrêt du traitement la prévalance du risque disparaît. Les avantages cardio-vasculaires, ostéoporotiques, et sur la maladie d'Alzheimer compensent largement le risque de cancer du sein minime.</p>	
<p>1998 Hulley S., Grady D., et al. <i>Randomized trial</i></p>	<p>1998 : Création de l'association consomériste <i>Femme pour Toujours</i>, et ouverture d'une table ronde destinée aux femmes au sein des journées annuelles de l'AFEM. Première diffusion annuelle d'une brochure à destination des</p>	

<p><i>of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) research group. JAMA, 1998 ; 280 : 605-613.</i></p> <p><u>Caractéristiques :</u> Première étude randomisée démontrant les effets cardio-vasculaires négatifs du THS parmi des femmes à risque qui ont plus de risque de récidiver sous traitement.</p>	<p>femmes. Médias et médecins reçoivent les mêmes arguments. 1999 : Entrée dans l'association d'un juriste du « sou médical »</p> <p><u>Argumentation :</u> En 1998 : Si le risque d'accidents vasculaires cérébraux ne diminue pas, il n'augmente pas non plus. Globalement la mortalité des femmes traitées est diminuée notamment grâce à la réduction des maladies cardio-vasculaires : Grodstein F., and al.. <i>Post-menopausal hormone replacement therapy and mortality. NEJM</i> 1997, 336, 1769-75 Le risque de thrombose peut être réduit avec les œstrogènes naturels de la ménopause. Le cancer du colon diminué de 50%, et risque de cancer de l'utérus évité par adjonction d'un progestatif. En 1999 ils ajoutent : La survenue des maladies cardio-vasculaires diminuerait de 50%. En outre, une « protection des fonctions intellectuelles, de la mémoire en particulier, semble devoir être retenue ». Il ouvre le panel des traitements disponibles aux traitements locaux et aux traitements sur l'os.</p>	<p>Les mauvais-jarvisiens en profitent pour mettre en avant, auprès des autorités de santé, le risque cardio-vasculaire attribuable aux comprimés d'oestrogènes et conseiller l'administration de voies transdermiques qu'ils supposent être moins délétères.</p> <p>1998 : Journée d'expertise organisée à l'AFSSAPS pour évaluer la meilleure tolérance des voies transdermiques par rapport aux comprimés d'oestrogènes. Conclusion : aucune donnée n'existe qui permettrait de valider cette hypothèse.</p>
<p>2000 Schairer, Catherine et collaborateurs. <i>Menopausal Estrogen and Estrogen-Progestin Replacement Therapy and Breast Cancer Risk. Journal of American Medical Association</i>, 26 janvier 2000, p485-489.</p> <p><u>Caractéristiques :</u> Première étude démontrant les effets délétères supérieurs du THS combiné (utilisé en France) au niveau du sein par rapport à l'administration d'œstrogènes seuls.</p>	<p>Médias, médecins et femmes reçoivent les mêmes argumentations au sein des divers supports.</p> <p><u>Argumentation :</u> Au niveau cardio-vasculaire, on « espère la diminution [comprise entre 30 et 50%] d'un risque dont la confirmation définitive ne sera pas apportée avant 2005 », avec les résultats de l'étude WHI. Mais le THS combiné étudié aux Etats-Unis est différents des produits utilisés en France. Un traitement par voie nasale ou cutanée est disponible pour les femmes à risques de thrombose. Une « protection des fonctions intellectuelles, de la mémoire en particulier, semble pouvoir être espérée ». Le risque de cancer du sein augmente légèrement au-delà de 5 années de traitement : effet dose ou effet du dépistage, ou stimulation des tumeurs préexistantes. Les Phyto-œstrogènes, comme La DHEA, n'a pas démonté son efficacité. Il peut être intéressant d'ajouter au THS vitamine D et calcium.</p>	
<p>2002 Writing group for the Women's Health Initiative investigators. <i>Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women. JAMA</i> 2002; 288 : 321-333</p> <p><u>Caractéristiques :</u> Première étude randomisée avec cas-témoin démontrant l'effet délétère du THS au niveau cardio-vasculaire et confirmant les mauvais résultats du THS au niveau du sein.</p>	<p>2002 : La conférence de presse de l'AFEM du 22 juillet 2002 comporte des arguments très similaire à ceux fourni en interne par les industries pharmaceutiques à leur réseau de visiteurs médicaux.</p> <p>2003 : Le journal « <i>Le Monde</i> » daté du 12 février 2003 fait état de la pétition du 10 février contre les positions prises par l'AFSSPAS car selon les pétitionnaire : « aucune raison scientifique ne permet de justifier à cinq années la durée maximale de ce traitement hormonal substitutif ».</p> <p><u>Argumentation :</u> Les produits étudiés sont différents de ceux administrés en France. Les produits français doivent se positionner par rapport aux produits américains. Si les effets délétères sont absents dans le groupe traité par œstrogènes seuls, le risque pourrait être attribué au progestatif (MPA) utilisé dans l'étude ou bien au dosage. L'effet d'accélération de l'œstroprogestatif peut être à l'origine du risque de cancer du sein. En effet, en moyenne, un cancer se développe sur dix ans. Or, il ne survient chez les femmes étudiées qu'en moyenne 4 à 5 années après utilisation du traitement. Il a donc débuté avant. L'hypothèse se confirme par la retombée du risque après arrêt du traitement. La mortalité par cancer du sein chute chez les utilisatrices, non seulement en raison d'un meilleur suivi, mais également parce que les tumeurs advenues sous traitement sont de meilleur pronostic. L'étude est trop courte pour dresser des conclusions définitives. La voie d'administration par comprimé ne serait pas anodine dans la survenue d'un risque cardio-vasculaire. L'âge moyen des patientes étudiées, 63 ans, pourrait expliquer les mauvais résultats de l'étude. Elles ne sont plus dans la tranche concernée - comme l'entendait l'étude - par une éventuelle prévention primaire. Leur âge prédispose naturellement à un risque d'accident cardio-vasculaire plus élevé. En outre, l'étude ne mentionne pas le passif des patientes. Les patientes américaines sont plus souvent obèses, et donc plus susceptibles de contracter des maladies cardiovasculaires.</p>	<p>2002 : 11 octobre, l'AFSSAPS organise une conférence d'experts. Les membres de l'agence ne sont pas convaincus par les experts français d'une différence des produits français. Cela requiert des études pour étayer cette hypothèse.</p> <p>2003 : 30 janvier, l'agence présente une « mise au point » aux médias et l'envoi aux médecins français. Le principe de précaution est privilégié : une administration d'un maximum de 5 ans pour les femmes symptomatiques et à risque de perte osseuse.</p> <p>2003 : 9-10 février 2003, dans un article du journal <i>Le Monde</i>, Pr Frédérique Kuttann successeur du Pr Mauvais-Jarvis, espère que « <i>l'émotion suscitée permettra peut-être de mener des recherches indispensables</i> ». Les produits administrés par voie orale, oestrogènes naturels ou non, sont pro-coagulants. Les voies transdermiques utilisées en France améliorent la survie des patientes qui les utilisent.</p>

ANNEXE 6

Composition du « groupe ad hoc Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause ».

Afssaps – 11 octobre 2002.

Présidée par Monsieur le Pr Charles Caulin,

Président de la Commission Nationale d'Autorisation de Mise sur le Marché

EXPERTS

- **Endocrinologues et gynécologues**

 - **Gynécologues “Netterriens”**

Monsieur le Professeur Jean-Claude Colau	Gynécologue
Madame le docteur Evelyne Drapier-Faure	Gynécologue
Monsieur le Docteur Henri Rozenbaum	Gynécologue
Monsieur le Professeur Patrick Lopès	Gynécologue

 - **Gynécologues et endocrinologues “Mauvais-Jarvisiens”**

Madame le Professeur Anne Gompel	Gynécologue
Madame le Docteur Geneviève Plu-Bureau	Gynécologue
Madame le Professeur Frédérique Kuttenn	Gynécologue
Monsieur le Professeur Jean-Christophe Thalabard	Gynécologue
Monsieur le Docteur Philippe Touraine	Endocrinologue

 - **Gynécologues et endocrinologues autres**

Madame le Docteur Sophie Bernard	Endocrinologue
Monsieur le Professeur Philippe Chanson	Endocrinologue
Monsieur le Docteur Pierre-Yves Scarabin	Gynécologue

- **Autres spécialités**

 - **Epidémiologistes**

Madame le Docteur Catherine Cornu	Epidémiologiste
Madame Dominique Costagliola	Epidémiologiste
Madame le docteur Monique Lê	Epidémiologiste
Madame le Docteur Virginie Ringa	Epidémiologiste

 - **Cardiologues**

Monsieur le Professeur Pierre Amarenco	Cardiologue
Monsieur le Professeur Alain Castaigne	Cardiologue
Monsieur le Professeur Jean-Louis Imbs	Cardiologue
Monsieur le Professeur Gabriel Steg	Cardiologue
Monsieur le Professeur Claude Théry	Cardiologue

 - **Cancérologues**

Monsieur le Professeur Jacques Bonnetterre	Cancérologue
Madame le Docteur Françoise Clavel	Cancérologue
Monsieur le Professeur Michel Marty	Cancérologue
Madame le Docteur Pascale This	Cancérologue

 - **Rhumatologues**

Madame le Docteur Catherine Cormier	Rhumatologue
Monsieur le Professeur André Kahan	Rhumatologue
Monsieur le Professeur Christian Roux	Rhumatologue

 - **Pharmacovigilances**

Monsieur le Professeur Michel Andrejak	Pharmacovigilance
--	-------------------

Monsieur le Docteur Patrick Carlier	Pharmacovigilance
Monsieur le Docteur Jacques Caron	Pharmacovigilance
Madame le Professeur Françoise Haramburu	Pharmacovigilance
Madame le Professeur Marie-Christine Perault	Pharmacovigilance
Hématobiologistes	
Madame le Docteur Jacqueline Conard	Hématobiologiste

ANAES

Madame le Docteur Sandrine Danet

AFSSAPS

DEMEB

Monsieur le Docteur Eric Abadie
Madame le Docteur Anne Castot
Monsieur Didier Che
Madame le Docteur Nathalie Dumarcet
Madame le Docteur Lise Duranteau
Madame le Docteur Carmen Kreft-Jais
Madame le Docteur Ann Pariente-Khayat
Madame le Docteur Ray-Quinio
Monsieur Jacques Ropers
Madame le Docteur Isabelle Siney
Monsieur le Professeur Jean-Hughes Trouvin
Madame le Docteur Marie-Laure Veyries

DEMEIS

Madame le Docteur Catherine Denis
Monsieur le Docteur Guy Rostoker

INVITEE

Madame Christelle Sallès

ANNEXE 7

Les dix-huit membres du conseil d'administration de l'Association Française pour l'Étude de la Ménopause en 2002.

Monsieur le Docteur Jean Belaisch (Paris)

Monsieur le Professeur Bernard Blanc Hôpital de la conception (Marseille)

Monsieur le Professeur Jean-Philippe Brettes Hôpital Civil Service de GO (Strasbourg)

Monsieur le Professeur Jean-Claude Colau Maternité hôpital Foch (Suresnes)

Monsieur le Docteur Denis Costes (Limoges)

Monsieur le Professeur Hervé Degrelle Faculté de médecine (Paris) Vice Président

Madame le Docteur Evelyne Drapier-Faure Hôpital Edouard Herriot (Lyon)

Monsieur le Docteur David Elia (Paris)

Monsieur le Professeur André Gorins Hôpital Saint-Louis (Paris)

Monsieur le Docteur Christian Jamin (Paris)

Madame le Docteur Michèle Lachowsky (Paris) Vice Présidente

Monsieur le Professeur Patrice Lopès Hôpital de la mère et de l'enfant service GO (Nantes)

Monsieur le Docteur Charles Nahmanovici (Nice)

Monsieur le Docteur François Naudy (Paris)

Monsieur le Professeur Christian Quéreux CHU Maison-Blanche Service GO (Reims)

Monsieur le Docteur Henri Rozenbaum (Paris) Président

Monsieur le Docteur Alain Tamborini (Paris) Secrétaire Adjoint

Madame le Docteur Florence Trémollières CHU Rangueil (Toulouse)

ANNEXE 8

Arrivée successive des intervenants (intervenues plus de trois fois) aux journées de
l'AFEM.

Présence des Intervenants Intervenues plus de trois fois N = 47	Années / Thèmes																	
	1986 /os	1987/ peau	1988 /comportement	1989 / traitements	1990 / caardiovasculaire	1991 / Périméno pause	1992 / GREMM	1993 / Cancers	1994 / traitements	1995 / vieillissement	1996 / Qualité de vie	1997 / santé publique	1998	1999	2000	2001	2002	
Netter endocrino	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui			Oui	Oui	Oui	Oui						
Rozenbaum endocrino	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Meunier rhumato	Oui			Oui	Oui					Oui								
Delmas rhumato	Oui			Oui		Oui				Oui								
Ribot rhumato	Oui					Oui							Oui			oui	Oui	
Marty rhumato		Oui				Oui		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Mimoun gynéco			Oui				Oui			Oui	Oui	Oui			Oui	Oui		
Lachowsky gynéco			Oui			Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Trévoux gynéco			Oui	Oui		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	
Naudy gynéco			Oui			Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Belaisch-Allart obstet			Oui			Oui		Oui	Oui				Oui	Oui				Oui
Costes gynéco			Oui	Oui		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui			Oui	Oui
Belaisch gynéco				Oui				Oui		Oui				Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Gaspard gynéco				Oui			Oui	Oui					Oui		Oui			
Degrelle cardio					Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Grand cardio					Oui		Oui	Oui						Oui				
Turpin cardio					Oui		Oui					Oui						
Conard hemato					Oui		Oui						Oui					
De Ziegler hémato					Oui	Oui			Oui	Oui	Oui							
Plouffe (USA lilly)						Oui								Oui		oui		
Bringer gynéco						Oui	Oui		Oui	Oui		Oui		Oui				
Lévrier gynéco						Oui			Oui	Oui	Oui	Oui	Oui		Oui			
Gorins gynéco						Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Madelenat obstet						Oui				Oui		Oui		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Drapier-Faure gynéco						Oui	Oui	Oui		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	
Elia gynéco						Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Tamborini gynéco						Oui		Oui		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Faure dermato							Oui			Oui	Oui							

Présence des Intervenants Intervenues plus de trois fois N = 47	Années / Thèmes	1986 /os	1987// peau	1988 /comportement	1989 / traitements	1990 / caardiovasculaire	1991 / Périménopause	1992 / GREMM	1993 / Cancers	1994 / traitements	1995 / vieillessement	1996 / Qualité de vie	1997 / santé publique	1998	1999	2000	2001	2002
Boubli gynéco								Oui								Oui		Oui
Lopès obstet								Oui		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Nahmanovici obstet								Oui			Oui	Oui	Oui	Oui			Oui	Oui
Blanc obstet								Oui		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Bergeron obstet								Oui	Oui	Oui								
Jamin endocrino								Oui							Oui	Oui	Oui	Oui
Roux rhumato								Oui		Oui		Oui	Oui	Oui			Oui	
Ruiz cancéro									Oui	Oui				Oui		Oui		
Tristant cancéro									Oui				Oui				Oui	
Colau obstet											Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Dewailly obstet											Oui	Oui	Oui		Oui			
André obstet											Oui		Oui	Oui			Oui	
Brettes obstet											Oui	Oui	Oui	Oui		Oui	Oui	
Raison endocrino												Oui				Oui	Oui	
Mantel obstet														Oui	Oui		Oui	
Decroix Juriste															Oui	Oui	Oui	Oui
Nicole-Kremer Pdte Association 'Femmes pour toujours'															Oui	Oui		
Trémollière gynéco																Oui	Oui	Oui
Quereux obstet																Oui	Oui	Oui

ANNEXE 9

Dates d'arrivée des participants aux journées de l'AFEM et nombres de participations aux tables rondes parrainées par les industries pharmaceutiques depuis 1986.

Participants aux journées de l'AFEM (intervenues trois fois ou plus)	Date d'arrivée	Nombre et date de participations totales	Nombre et dates des participations aux tables rondes parrainées par les firmes
Rozenbaum	1986	17 fois : [86-02]	24 fois : [91-02]
Delmas	1986	4 fois : 86-89-91-95	1 fois en 1995
Ribot	1986	5 fois : 86-91-99-01-02	2 fois : 99-01
Marty	1987	12 fois : 87-91-[93-02]	4 fois : [97-98]
Mimoun	1988	7 fois : 88-92-95-96-97-00-01	3 fois : 92-97-00
Lachowsky	1988	13 fois : 88-[91 – 02]	11 fois : [93-96]-98-[00-02]
Trévoux	1988	13 fois : 88-89- [91-01]	4 fois : [95-98]
Naudy	1988	13 fois : 88-[91-02]	6 fois : [94-95]-[97-99]-01
Belaisch-Allart	1988	7 fois : 88-91-93-94-98-99-02	1 fois : 91
Costes	1988	13 fois : 88-89-[91-99]-02	5 fois : 92-96-98-99
Belaisch	1989	8 fois : 89-[93-95]-[98-02]	5 fois : 93-94-98-01-02
Gaspard	1989	5 fois : 89-92-93-98-00	5 fois : 92-93-98-00
Degrelle	1990	13 fois : [90-02]	11 fois : 91-92-95-[98-02]
Grand	1990	4 fois : 90-92-93-99	1 fois : 99
Conard	1990	3 fois : 90-92-98	2 fois : 96-98
Turpin	1990	3 fois : 90-92-97	1 fois : 97
De Ziegler	1990	5 fois : 90-91-[94-96]	3 fois : [94-96]
Bringer	1991	6 fois : 91-92-94-95-97-99	4 fois : 91-94-97-99
Lévrier	1991	7 fois : 91-[94-98]-00	3 fois : 95-97-98
Gorins	1991	12 fois : [91-02]	6 fois : 92-93-95-97-98-01
Madelenat	1991	7 fois : 91-95-97-[99-02]	3 fois : 95-00-01
Drapier-Faure	1991	10 fois : [91-93]-[95-01]	7 fois : 95-96-[98-01]
Elia	1991	12 fois : [91-02]	13 fois [92-01]
Tamborini	1991	10 fois : 91-93-[95-02]	10 fois : 92-95-96-[98-02]
Faure	1992	3 fois : 92-95-96	2 fois : 95-96
Boubli	1992	3 fois : 92-00-02	3 fois : 92-00-02
Lopès	1992	9 fois : 92-[94-01]	9 fois : 94-95-98-99-01
Nahmanovici	1992	7 fois : 92-[95-97]-98-01-02	2 fois : 92-98
Blanc	1992	10 fois : 92-[94-02]	8 fois : 92-[95-00]
Jamin	1992	5 fois : 92-[99-02]	3 fois : 92-99-00
Bergeron	1992	3 fois : [92-94]	1 fois en 92
Roux	1992	6 fois : 92-94-[96-98]-01	4 fois : 96-98-01
Ruiz	1993	4 fois : 93-94-98-00	3 fois : 98-00
Tristant	1993	3 fois : 93-97-01	2 fois : 97-01
Colau	1995	8 fois : [95-02]	8 fois : 95-[98-01]
Dewailly	1995	4 fois : [95-97]-99	5 fois : [95-97]-99
André	1995	4 fois : 95-97-98-01	4 fois : 95-98-01
Brettes	1995	6 fois : [95-98]-00-01	4 fois : 95-96-00-01
Raison	1996	3 fois : 96-00-01	2 fois : 96-00
Mantel	1998	3 fois : 98-99-01	3 fois : 98-99-01
Trémollières	2000	3 fois : [00-02]	3 fois : [00-02]
Quéreux	2000	3 fois : [00-02]	2 fois : 01-02